

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

ANA PAULA SANTOS OLIVEIRA
RAFAELA DE SOUZA DIAS
SUZIANE CORRÊA DA SILVA

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO ESÔFAGO DE PACIENTES
COM REFLUXO GASTROESOFÁGICO COM MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS TÍPICAS E ATÍPICAS.

Belém

2008

ANA PAULA SANTOS OLIVEIRA
RAFAELA DE SOUZA DIAS
SUZIANE CORRÊA DA SILVA

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO ESÔFAGO DE PACIENTES
COM REFLUXO GASTROESOFÁGICO COM MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS TÍPICAS E ATÍPICAS.

Trabalho de Conclusão de Curso para
obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinicius
Henriques Brito.

Coorientador: Prof. Edvaldo Lima Silveira

Belém

2008

**ANA PAULA SANTOS OLIVEIRA
RAFAELA DE SOUZA DIAS
SUZIANE CORRÊA DA SILVA**

**ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO ESÔFAGO DE
PACIENTES COM REFLUXO GASTROESOFÁGICO COM
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS TÍPICAS E ATÍPICAS.**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.**

Banca examinadora:

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Conceito: _____

Aos nossos familiares, especialmente nossos amados pais e irmãos pelo apoio e amor incondicional nesta caminhada.

Aos mestres que tivemos durante esses anos, a vocês agradecemos os valiosos ensinamentos.

Aos amigos, por todas as conversas jogadas fora, pelas descobertas que fizemos, pelos sonhos que tivemos, pelos tantos risos e momentos que partilhamos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus por guiar nossas vidas na realização deste grande sonho.

Ao querido Prof. Dr. Marcus Vinicius Henriques Brito, por nos ensinar a amar e respeitar aquele que deposita sua vida em nossas mãos e confia em nossas condutas. Agradecemos acima de tudo pela amizade, pelos ensinamentos, pela paciência e valiosa orientação na elaboração deste trabalho.

Agradecemos ao Dr. Edvaldo Silveira, patologista e coorientador deste trabalho, pelo apoio, amizade e pela disposição em ajudar e direcionar nossos pensamentos.

Agradecemos ao Dr. Laércio Silveira, endoscopista da Clínica Unigastro, pela disponibilidade e apoio, assim como aos funcionários da Clínica Unigastro, em especial a Sra. Natalina Gomes da Silva Farias, por contribuir diretamente para a realização deste trabalho.

Nossos mais especiais agradecimentos aos pacientes e amigos que se disponibilizaram a ajudar, que confiaram unicamente em nossas palavras contribuindo para o avanço do conhecimento científico.

RESUMO

Introdução: A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é enfermidade com alta prevalência no mundo ocidental e se manifesta por sintomas típicos ou atípicos. Os sintomas típicos mais comuns, presentes em aproximadamente 50% dos pacientes são a pirose e azia. Dentre as manifestações atípicas as mais estudadas e difundidas são a dor torácica, as manifestações respiratórias e as otorrinolaringológicas. Em geral, pacientes que possuem manifestações atípicas, não apresentam lesões visíveis à endoscopia, sugerindo existir algum fator de proteção histológico adicional, principalmente no terço inferior do esôfago. **Objetivo:** Investigar os achados histopatológicos esofágicos de biópsias nos terços superior, médio e inferior de pacientes portadores da DRGE que possuem manifestações típicas e atípicas da doença, em relação aos voluntários sem manifestação clínica da DRGE. **Metodologia:** Foi realizado estudo prospectivo e longitudinal no qual foram estudados 30 pacientes, sendo 20 pacientes atendidos em clínica particular com diagnóstico de DRGE feito através da pHmetria esofágica de 24h de um canal, e 10 controles sem queixas digestivas. Os pacientes foram distribuídos em três grupos, Grupo I: 10 pacientes com manifestações típicas de DRGE; Grupo II: 10 pacientes com manifestações atípicas de DRGE; Grupo III: 10 voluntários sem manifestação clínica da DRGE. Cada grupo foi composto por 5 homens e 5 mulheres. Todos os pacientes pertenciam à faixa etária entre 18 e 45 anos, sendo realizada a endoscopia digestiva alta com biópsia dos terços superior, médio e inferior do esôfago totalizando 3 biópsias por paciente com análise histológica do material. Os critérios analisados foram espessamento da camada basal, elevação de papila, infiltrado neutrofílico e eosinofílico, congestão vascular e hemorragia. Os dados coletados foram dispostos em planilhas do programa Microsoft Excel[©] 2003 e posteriormente analisados estatisticamente no programa Bioestat[©] 5.0. **Resultados:** Não foi observada diferença estatística entre os grupos e os sexos de paciente típicos, atípicos e sem manifestações clínicas de DRGE em relação aos seguintes critérios: elevação de papilas, infiltrado de eosinófilos e neutrófilos, congestão vascular e hemorragia. O único critério que apresentou diferença significativa foi a hiperplasia da camada basal sendo mais prevalente no terço inferior em relação aos demais terços ($P < 0,05$; ANOVA). **Conclusão:** O único critério que apresentou diferença significativa foi a hiperplasia da camada basal, sendo esta mais prevalente no terço inferior em relação aos demais. Os demais dados da análise histológica comparativa realizada no esôfago, não evidenciaram diferenças no padrão histológico dos pacientes portadores de DRGE estudados.

Palavras-chave: Refluxo gastroesofágico, esôfago, histologia.

ABSTRACT

Introduction: The gastroesophageal reflux disease is the illness with high prevalence in the occidental world and it appears with typical or atypical symptoms. The most common typical symptoms, present in approximately 50% of the patients are heartburn and acid reflux. Among the atypical symptoms the most studied and divulged are the chest pain, respiratory and otorrinolaringologic manifestations. In general, patients that have atypical symptoms, don't present visible lesions at endoscopy, suggesting that exists some histologic protection's factor additional, specially in the third part of inferior esophagus. **Objective:** To investigate the histological findings in the third part of superior, middle and inferior esophagus of the patients porters of GERD that have typical and atypical symptoms of this illness, in relation with volunteers without clinical manifestation of GERD. **Methodology:** It was accomplished a prospective and longitudinal study in what 30 patients were studied, among these, 20 patients were looked up in particular clinic with the diagnostic of GERD done through twenty-four-hour esophageal pH testing of one channel, and 10 controls without digestive complaints. The patients were divided in 3 groups, group I: 10 patients with typical symptoms of GERD; group II: 10 patients with atypical symptoms of GERD; group III: 10 volunteers without clinical manifestation of GERD. Each group was formed with 5 men and 5 women. All the patients belonged to the age 18 to 45 years old, it was accomplished a esophagogastroduodenoscopy with biopsy of the third part of superior, middle and inferior esophagus, totalizing 3 biopsies for each patient with histological analysis of the material. The criterions analysed were the basal cell hyperplasia, papillary zone elongation, neutrophil and eosinophil infiltration, vascular congestion and hemorrhage. The collected basis were organized in spreadsheet of the Microsoft Excel[®] 2003 program and, after, submitted to a statistics analysis with the Bioestat[®] 5.0 program. **Results:** The unique criterion that had meaningful difference was the basal cell hyperplasia, that was more prevalent in the inferior third part of the esophagus than in the superior and middle part of it ($P < 0,05$; ANOVA). **Conclusion:** The unique criterion that had meaningful difference was the basal cell hyperplasia, that was more prevalent in the inferior third part of the esophagus than in the superior and middle part of it. It was not observed statistics differences between the groups and the sex of the patients with typical, atypical and without clinical manifestations of GERD related with the following criterions: papillary zone elongation, neutrophil and eosinophil infiltration, vascular congestion and hemorrhage.

Key-words: Gastroesophageal reflux, esophagus, histology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1.OBJETIVO.....	9
2. REV. DA LITERATURA.....	10
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	31
4. RESULTADOS.....	35
5. DISCUSSÃO.....	42
6. CONCLUSÃO.....	46

REFERÊNCIAS

APÊNDICES

ANEXOS

1. INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma enfermidade com alta prevalência no mundo ocidental, afetando cerca de 30% de sua população (DOMINGUES; MENDONÇA, 2005).

O Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico definiu a DRGE como uma afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a ele, acarretando um espectro variável de sintomas e/ou sinais esofagianos e/ou extra-esofagianos, associados ou não a lesões teciduais (MORAES FILHO et al., 2002).

Nos Estados Unidos, 7% da população adulta queixa-se de pirose diária e 40% pelo menos uma vez por semana (DOMINGUES; MENDONÇA, 2005), enquanto no Brasil, a incidência de DRGE, em 2001 foi de 48,2%. Em estudo de revisão publicado em 1997, a variação da prevalência fica na faixa de 10% a 48% para pirose, 9% a 45% para regurgitação ácida e 21% a 59% para ambos os sintomas (OLIVEIRA et al., 2005). Na cidade de Belém do Pará em estudo feito no ano de 2001, com 1016 indivíduos maiores de 15 anos e residentes na região metropolitana da referida cidade, revelaram 47% portadores de doença do refluxo gastroesofágico, a ocorrência mensal de pirose foi de 61,8% e a diária igual a 15,2% (KAMIZONO et al., 2001).

A DRGE pode se manifestar por sintomas típicos ou atípicos, sendo a pirose ou azia o sintoma típico mais comum e bastante característico da doença, associada de forma simultânea a regurgitação ácida ou, o que é mais freqüente, a sensação de refluxo ácido retroesternal. As manifestações atípicas mais estudadas e difundidas da DRGE são a dor torácica, as manifestações respiratórias e as otorrinolaringológicas (LEMME, 2005).

A maioria dos pacientes com manifestações extra-esofágicas da DRGE não tem sintomas clássicos de queimação retroesternal ou regurgitação, e destes, menos de 30% tem evidência clínica de refluxo esofágico (JASPERSEN, 2004). Se forem consideradas as manifestações extra-esofágicas estima-se que a real prevalência de refluxo patológico possa estar subestimada (LOCKE et al; 1997, apud MORAES-FILHO et al; 2005).

A histologia do esôfago possui características peculiares, sendo revestido numerosas glândulas mucosas. O muco secretado por essas glândulas na porção superior do esôfago impede a escoriação da mucosa pelos alimentos recém chegados e de secreções ácidas que geralmente refluem do estômago para o terço inferior do esôfago alcançando algumas vezes a porção superior (GUYTON; HALL, 2002).

Há mais de 25 anos Ismail-Beigi descreveu os efeitos da DRGE na mucosa escamosa do esôfago, embora estudos subseqüentes indiquem que estes achados são inespecíficos, ainda hoje são aceitos como diagnóstico histológico da DRGE (BOWREY et al., 2006).

Sabendo que apenas 30% dos pacientes com manifestações atípicas possuem evidências endoscópicas da DRGE e mais de 50% deles nunca apresentou sintomas típicos como pirose e regurgitação (JASPERSEN, 2004) é importante averiguar a existência de diferenças no padrão histológico nos terços superior, médio e inferior do esôfago, nos grupos de pacientes que possuem manifestações típicas e atípicas da DRGE em relação aos pacientes sem manifestações clínicas da DRGE. Investigando dessa forma se os pacientes que possuem manifestações atípicas, porém sem lesões visíveis à endoscopia, possuem algum fator de proteção histológico adicional, principalmente no terço inferior, em relação aos demais.

Desta forma, o objetivo do presente trabalho é investigar os achados histopatológicos esofágicos de biópsias nos terços superior, médio e inferior de pacientes portadores da DRGE que possuem manifestações típicas e atípicas da doença, em relação aos voluntários sem manifestação clínica da DRGE.

1.1 OBJETIVO

Investigar os achados histopatológicos esofágicos de pacientes portadores da DRGE que possuem manifestações típicas e atípicas da doença, em relação aos voluntários sem manifestação clínica da DRGE.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. ANATOMIA, FISILOGIA E HISTOLOGIA DO ESÔFAGO:

2.1.1. Anatomia:

O esôfago normal estende-se da faringe á junção gastroesofágica apresentando diversos pontos de estreitamento luminal em seu trajeto: no seu início, causada pelo músculo constritor inferior da faringe, chamado de esfíncter esofágico superior; no cruzamento com o arco da aorta e pelo brônquio principal esquerdo, respectivamente; e quando passa através do diafragma (MOORE; DALLEY, 1999).

É circundado pelo plexo nervoso esofágico distalmente. Possui lâminas circulares internas e longitudinais externas de músculo. No seu terço superior, a lâmina externa consiste em músculo esquelético; o terço inferior é composto de músculo liso e o terço médio é formado de ambos os tipos de músculo. Está preso ao hiato diafragmático pelo ligamento frênico-esofágico permitindo movimento independente do diafragma durante a respiração e a deglutição. (MOORE; DALLEY, 1999).

O suprimento arterial da parte abdominal do esôfago é proveniente da artéria gástrica esquerda e artéria frênica inferior esquerda. A drenagem venosa se faz pela veia gástrica esquerda (sistema porta) e pelas veias esofágicas (sistema venoso sistêmico). A inervação é proveniente dos troncos vagais, dos troncos simpáticos torácicos, dos nervos esplâncnicos maior e menor e do plexo nervoso esofágico (MOORE; DALLEY, 1999).

2.1.2. Fisiologia:

O esôfago tem como principal função transportar os alimentos da faringe ao estômago (DOMINGUES; LEMME, 2001). Este não apresenta qualquer atividade motora basal, ele apresenta uma atividade propulsiva vigorosa assim que uma porção de alimento deglutido chegue à sua luz, cessando tão logo o conteúdo tenha sido propelido para o estômago (MENEGHELLI; OLIVEIRA; FERNANDES, 1996).

O esôfago exibe dois tipos de movimentos peristálticos denominados peristaltismo primário e peristaltismo secundário. Caso a onda peristáltica primária não consiga movimentar todo o alimento para o estômago, surgem as ondas peristálticas secundárias que são resultantes da distensão do esôfago pelo alimento retido (GUYTON; HALL, 2002). As ondas secundárias constituem também o principal mecanismo pelo qual é devolvido para o estômago qualquer material dele refluído (KODA, 1996). Existem ainda ondas peristálticas terciárias, sem qualquer organização, devidas a contrações descoordenadas da musculatura esofágica lisa. Esta peristalse normal do esôfago é um processo neuromuscular coordenado pelo sistema nervoso central, por neurônios intramurais intrínsecos e por propagação miogênica (EULÁLIO; CHAVES; RENTEIRA, 2002).

Na porção inferior do esôfago está o esfíncter esofágico inferior (EEI) que, em condições normais, permanece tonicamente contraído com pressão intraluminal que varia de aproximadamente 14 a 30 mmHg, e que sofre relaxamento receptivo à frente da onda peristáltica permitindo a propulsão do alimento para o estômago. Dessa forma, a constrição tônica do EEI ajuda a impedir a ocorrência de refluxo significativo do conteúdo gástrico para o esôfago (GUYTON; HALL, 2002).

2.1.3. Histologia:

As quatro camadas que caracterizam o trato gastrointestinal são a mucosa, submucosa, muscular própria, e serosa. A mucosa é composta de epitélio escamoso estratificado não queratinizado, lâmina própria, e muscular da mucosa. O epitélio pode ser dividido em camada de células basais, espinhosa e funcionante. A camada basal ocupa aproximadamente 10-15% do epitélio, sendo 1 para 3 a espessura das células (DENARDI, 1992).

Acima da camada basal, as camadas espinhosa e funcionante são constituídas de células ricas de glicogênio que progressivamente tornam-se niveladas em direção à superfície. A citologia do esôfago é representada por epitélio escamoso estratificado e o epitélio tipo gástrico representa a porção distal do órgão 1 a 2 cm acima da linha Z. (DENARDI, 1992).

O epitélio escamoso no material citológico consiste predominantemente de células escamosas superficiais e intermediárias, com células parabasais ou “pérolas” escamosas, sendo ocasionalmente observadas mais profundamente. Os núcleos são regulares, situados

próximos do centro, e contendo alguns grânulos de cromatina e ocasionalmente um pequeno nucléolo (DENARDI, 1992).

2.2. DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO:

2.2.1. Conceito:

O refluxo gastroesofágico é o fluxo retrógrado do conteúdo do estômago para o interior do esôfago. É um fenômeno fisiológico experimentado diariamente pela maioria das pessoas principalmente após as refeições, sem produzir sintomas ou mudanças histológicas. A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) ocorre quando a quantidade de suco gástrico que reflui para o esôfago excede o limite normal, podendo apresentar-se de forma silenciosa, com manifestações esofágicas ou ainda extra-esofágicas estando ou não associados à lesões da mucosa esofágica (esofagite) (FRANK; KOMISAR, 1993; JAMIESON; DURANCEAU, 1988).

A DRGE é causada pelo contato de fatores irritantes refluídos (principalmente o ácido clorídrico e a pepsina) com a mucosa e uma deficiência nos mecanismos de proteção desta. É conhecida há mais de 50 anos em sua forma digestiva típica, sendo considerada uma das doenças gastrointestinais mais comuns da atualidade (JOHNASON, 2000).

2.2.2. Epidemiologia

A DRGE é extremamente comum na população em geral, acredita-se que as taxas de prevalência, caracterizadas por sintomas de pirose e regurgitação ácida, são bastante variáveis. Nos Estados Unidos, estima-se que 40% dos adultos tenham essa patologia (BARROS; GRÜBER, 1998; ISOLAURI et al., 1997).

No Brasil, ainda é desconhecido o total de pessoas portadoras de DRGE, os dados atuais baseiam-se em estudos realizados no sul do país. Em Porto Alegre foi observado percentual de 67,1% de pessoas que referiram pirose no ano de 2000, e em outro estudo importante realizado em 2001, na cidade de Pelotas no Rio Grande do Sul, revelou 48,2% de indivíduos com sintomas de pirose (PEREIRA et al., 2000; NADER et al., 2003).

Na cidade de Belém do Pará em estudo feito no ano de 2001, com 1016 indivíduos maiores de 15 anos e residentes na região metropolitana da referida cidade, revelou 47% portadores de doença por refluxo gastroesofágico, a ocorrência mensal de pirose foi de 61,8% e a diária igual a 15,2%, valores superiores aos da literatura, sugerindo a participação de fatores alimentares e culturais como agentes determinantes da frequência dos sintomas (KAMIZONO et al., 2001).

Há controvérsias na literatura quanto à associação entre sintomas de DRGE e o sexo (BOLIN et al., 2002 apud OLIVEIRA, 2005) sugerindo que o sexo é pouco importante na determinação da ocorrência de sintomas de DRGE (OLIVEIRA et al., 2005).

2.2.3. Manifestações Clínicas:

Os sintomas de DRGE são classificados como típicos e atípicos. A variabilidade das manifestações atípicas é grande, com os pacientes apresentando manifestações esofágicas e extra-esofágicas (DOMINGUES; MENDONÇA, 2005).

2.2.3.1. Manifestações típicas:

-Pirose: É o sintoma mais freqüente e importante, sendo uma sensação de queimação retroesternal, que muitas vezes pode chegar até a região cervical podendo ser acompanhadas de regurgitações ácidas (LEMME, 2005).

-Regurgitação: É um sintoma importante, pois pode ocasionar aspiração do conteúdo gástrico para as vias aéreas, favorecendo o surgimento de diversas alterações nas mesmas (MACEDO et al., 1998; MINCIS, 1999).

2.2.3.2. Manifestações Atípicas:

Esofageanas:

- Disfagia: Consiste em alterações do processo da deglutição ocasionadas devido processo inflamatório esofágico ou por etiologia mais severa como estenose cicatricial do esôfago (RODE et al., 1992).

- Dor torácica não cardíaca: É a causa esofagiana de dor torácica mais freqüente, sendo encontrada em 35 a 50% dos pacientes. (RICHTER, 1996; HEWSON; SINCLAIR; DALTON, 1991).

- Globus faríngeo: É um sintoma inespecífico de irritação laríngea sendo causada por DRGE em 25 a 50% dos casos (WOO, 1996 apud MACEDO FILHO, 2002).

Pulmonares:

- Asma: Há maior incidência de refluxo em asmáticos, sendo encontrado em 55 a 80% dos pacientes (HARDING; SONTAG, 2000). E cerca de 40 a 70% dos pacientes, quando interrogados, apresentarão sintomas típicos da DRGE, existindo, portanto uma parcela de pacientes em que a asma pode ser a única manifestação (RICHTER, 1996; HARDING; SONTAG, 2000; LEMME; NASCENTES; PANTOJA, 1996).

- Tosse Crônica: Quintella (1998) menciona que estudos atribuem ao RGE a etiologia da tosse persistente. Fernandes et al., (1998), relatam que a tosse e o pigarro constante podem ter dois mecanismos desencadeadores: a própria acidez na laringe e a irritação nos terminais nervosos diafragmático, que causariam tosse reflexa.

Otorrinolaringológicas:

-Disfonia: Weiner et al., (1995), relatam três casos de pacientes com sintomas isolados de disfonia onde o RGE foi suspeitado e tratado de forma medicamentosa com melhora da qualidade vocal, havendo recidiva quando a medicação era interrompida. Cervantes et al.,

(1996), relatam que em estudos realizados, 80% dos pacientes que apresentavam rouquidão crônica, sofriam de exposição prolongada ao ácido.

- Laringite crônica: Mesmo sendo desconhecida a prevalência de laringite por refluxo, há uma estimativa de que 4% a 10% dos pacientes que se apresentam a um otorrinolaringologista têm sintomas e/ ou achados relacionados à DRGE (TUTUIAN; CASTELL, 2004 apud GURSKI et al., 2006).

2.2.4. Fisiopatologia

2.2.4.1. Mecanismos Anti-refluxo:

Esfíncter inferior do esôfago (EIE): é uma zona de pressão elevada que impede o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago abrindo-se apenas durante a deglutição, a partir de uma onda peristáltica que se inicia na faringe abrindo os esfíncteres superior e inferior. Este esfíncter tem um componente fisiológico, mas também existem fatores anatômicos favorecendo a existência de uma zona de pressão elevada na transição gastroesofágica (BRETAN; TAGLIARINI, 2001).

Pinçamento diafragmático: Localiza-se no óstio diafragmático por onde o esôfago penetra no abdome. Durante a inspiração, o hiato diafragmático se contrai, aumentando a pressão intraluminal da junção esofagogastrica, impedindo o refluxo (TELLES FILHO, 2006).

Mecanismo valvular: A angulação do esôfago com o estômago na altura do cárdia, faz com que a pressão intragástrica aumentada comprima o esôfago neste ponto provocando fechamento de sua luz evitando que a elevada pressão no estômago force o conteúdo gástrico na direção do esôfago. (SANTOS, 2006).

Ligamento frêno-esofágico: É constituído pela fásia subdiafragmática. e impede que o esfíncter esofágico inferior seja submetido à pressão intratorácica negativa para que não ocorra herniação do esôfago durante a respiração (TELLES FILHO, 2006).

Clareamento esofágico: Composto pela peristalse, ação da saliva e do muco esofágico impedindo a lesão da mucosa esofágica (BRETAN; TAGLIARINI, 2001; SANTOS, 2006).

- **Saliva:** Promove a neutralização do ácido pelo bicarbonato e suas proteínas tamponantes. Pessoas normais, com fluxo salivar de 1,2 ml/min produzem saliva suficiente em 5 minutos para trazer o pH de 1 ml de uma solução de HCl 0,1N de 1,2 para 4,0. A concentração de bicarbonato na saliva aumenta com a estimulação salivar causada pelo contato ácido no esfôfago distal. (BRETAN; TAGLIARINI, 2001; SANTOS, 2006).

- **Muco esofágico:** O muco, com suas propriedades e sua viscoelasticidade, forma uma excelente barreira à penetração de macromoléculas, como pepsina (não bloqueia passagem de H⁺). Há mecanismos químicos que neutralizam o H⁺ intraluminal e glândulas que secretam HCO₃. Este mecanismo é importante durante o sono, quando não há deglutição de saliva e não há peristaltismo esofágico. Existe, ainda, um reflexo esofagosalivar, importante para o clareamento esofágico (BRETAN; TAGLIARINI, 2001; SANTOS, 2006).

Resistência do epitélio esofageano: Representa um conjunto de estruturas e funções que se dispõe em camadas e interagem para formar uma barreira dinâmica. A camada mais externa de proteção é a camada mucosa contendo uma quantidade relativamente alta de bicarbonato, que provavelmente, deriva da saliva, secreção mucosa, plasma, ou é transportada das células epiteliais. É produzido um efeito tampão através da criação de um ambiente alcalino adjacente à superfície celular. Em nível epitelial, a membrana celular e as pontes intracelulares formam uma barreira à penetração de ácido e pepsina. Finalmente, as defesas pós-epiteliais são compostas pela capacidade de tamponamento das camadas mais externas do epitélio e do fluxo sanguíneo subepitelial dos vasos. (BRETAN; TAGLIARINI, 2001; DENARDI, 1992).

Função gástrica: Também possuem fatores importantes como o tempo de esvaziamento gástrico, o volume gástrico, a hipersecreção e a agressividade do refluxo (BRETAN; TAGLIARINI, 2001).

Fatores hormonais: A gastrina aumenta a pressão do esfíncter inferior do esfôfago sendo considerada o seu mais potente estimulante. A secretina, a colecistocinina e o glucagon

diminuem a pressão esfínctérica, em doses farmacológicas (SANTOS, 2006).

Fator de crescimento epidérmico: Este fator tem uma ampla ação biológica, sendo implicado na indução do crescimento epitelial, na angiogênese, na inibição da secreção ácida gástrica e na aceleração da cicatrização. Na mucosa digestiva e na saliva sabe-se que o EGF está diminuído em casos de doença dispéptica e esofagite, sugerindo uma possível ação protetora desta proteína. Devido ao seu poder de estimular a síntese celular de DNA, mostrou ser aquele que mais diretamente está associado à rápida regeneração dos epitélios oral e digestivo, após as agressões. Estudos quantitativos e qualitativos da ação biológica dos polipeptídeos salivares como as prostaglandinas (PGE), o fator de transformação do crescimento (TGF) com suas sub-frações alfa e beta e o fator de crescimento epidérmico (EGF) mostraram que apesar de todos atuarem direta ou indiretamente na proteção do epitélio digestivo, o mais ativo destes polipeptídeos, tanto pela sua concentração salivar quanto pela sua ação biológica, é o EGF (KONTUREK et al., 1989; MARCINKIEWICZ et al., 2000; SAROSIEK; MCCALLUM, 1995; OKITA; KARITA; NAKANISHI, 1991; OLSEN et al., 1984).

Mecanismos que contribuem para a ocorrência de DRGE

A ação do ácido péptico dos sucos gástricos é fundamental para o desenvolvimento da lesão da mucosa esofágica. A DRGE pode ser causada por anormalidades de um ou mais mecanismos de defesa do esôfago, assim, muitos fatores etiológicos estão implicados: eficácia diminuída dos mecanismos anti-refluxo particularmente no EIE, presença de hérnia hiatal por deslizamento, depuração esofágica lenta ou inadequada do material refluído, aumento do volume gástrico com diminuição do esvaziamento gástrico contribuindo para o aumento do material refluído, redução da capacidade de reparo da mucosa esofágica devido à exposição prolongada aos sucos gástricos envolvidos (COOTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000). Um problema funcional (relaxamento transitório do EIE) ou mecânico (EIE hipotenso) são as causas mais comuns. Certas comidas (café, álcool, chocolate), medicações (bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, betabloqueadores) ou hormônios (progesterona) podem diminuir a pressão do EIE (PATTI, 2006).

Hoje, sabe-se que a principal causa da ocorrência do refluxo é o fenômeno denominado "relaxamento transitório do esfíncter", fenômeno fisiológico que, a partir de certa duração, intensidade e frequência, passa a ser patológico. É considerado o principal fenômeno motor associado à DRGE. Esse relaxamento não ocorre durante a deglutição. Parece ser uma consequência de inibição motora da via digestiva alta: faringe, esôfago e estômago, simultaneamente (MITRAL; STEWARD; SCHIRMER, 1992). Uma das barreiras para a compreensão do mecanismo do relaxamento transitório do EIE é a ausência deste em animais anestesiados. Acredita-se que este mecanismo seja mediado via vagal e coordenado com outros eventos por um programa gerador central em resposta a entrada aumentada de mecanorreceptores gástrico-vagais e são trazidos por uma estimulação abrupta e intensa dos neurônios pré-ganglionares vagais que conectam-se com neurônios entéricos inibitórios no EIE (MITTAL et al., 1995).

O Ácido Gama Amino Butírico (GABA) é maior transmissor inibitório no sistema nervoso central (BLACKSHAW; GRUNDY, 1990). Tem sido demonstrado um papel para os receptores de GABA nas terminações extrínsecas aferentes contidas no estômago e esôfago, onde eles reduzem a mecanosensibilidade. Esta ação é composta pela inibição da comunicação central dessas aferências no tronco cerebral e no circuito central. Existe uma ação periférica central na via motora onde os receptores de GABA reduzem a produção de acetilcolina do neurônio motor pré-ganglionar vagal. Essas potentes e múltiplas ações dos receptores de GABA podem ter benefícios terapêuticos para reduzir o disparo do relaxamento transitório do EIE, o qual é a maior causa de refluxo gastro-esofágico (BOULANT et al., 1994).

A diminuição da pressão de repouso do esfíncter inferior do esôfago pode fazer com que o esfíncter não resista à pressão do estômago. A pressão gástrica pode também superar a esfíntérica em situação de esforço físico, onde ocorre compressão do abdome. A posição supino, principalmente em obesos, e após uma alimentação copiosa ou com muita gordura, favorece a derrubada das barreiras esfíntéricas (BRETAN; TAGLIARINI, 2001).

Substâncias como tabaco, chocolate, leite e álcool, diminuem o tônus intrínseco do EIE aumentando o refluxo. A resposta motora do esôfago, a qual envolve ação do peristaltismo esofágico, é acompanhado dos efeitos neutralizantes da deglutição de saliva

para limpar o esôfago contendo refluxo ácido. Estudos mostram que 90% do refluxo gástrico é clareado por uma ou duas seqüências peristálticas, o restante é neutralizado pela saliva (BURTON JR; MURRAY; THOMPSON, 2005; HELM et al., 1984).

O esvaziamento gástrico retardado é um fator importante em um número não desprezível de indivíduos. O conteúdo gástrico permanece por maior tempo e favorece a distensão do estômago, o que eleva a pressão local e promove um relaxamento reflexo do esfíncter inferior. Dietas copiosas ou gordurosas provocam este fenômeno (BRETAN; TAGLIARINI, 2001).

A presença de hérnia hiatal por deslizamento altera o ângulo entre esôfago e estômago e elimina o pequeno segmento abdominal do esôfago, onde a pressão é maior, favorecendo o refluxo (BRETAN; TAGLIARINI, 2001).

2.2.4.2. Fisiopatologia das manifestações atípicas:

Devido às estruturas próximas do estômago não possuírem mecanismos de proteção especializados para neutralizar o ácido do conteúdo refluído, as várias superfícies que entram em contato com o refluxo podem ser lesadas. Isto inclui a faringe, laringe, dentes, traquéia, árvore brônquica e pulmões. As lesões são derivadas da composição do material refluído, da freqüência do refluxo e duração do contato (BURTON JR; MURRAY; THOMPSON, 2005).

Em geral existem dois mecanismos possíveis para explicar os sintomas do refluxo:

- a) Efeito direto do suco gástrico sobre os tecidos extra-gástricos;
- b) Estimulação vagal ou reflexo de inervação neural do esôfago distal (reflexo esôfago brônquico) (SHEHRY, 2000).

Efeitos diretos do suco gástrico

Mesmo pequenas quantidades de ácido gástrico, levam a uma completa perda dos cílios na mucosa traqueal e irritação laríngea e faríngea, mostrando os efeitos deletérios do suco gástrico nos tecidos extra-gástricos (BURTON JR; MURRAY; THOMPSON, 2005).

Disfunção vagal

A inervação vagal inclui grandes áreas da cabeça, pulmão e pescoço. A estreita conexão entre os órgãos envolvidos faz-se evidente, considerando a relação funcional entre o trato gastrointestinal superior e vias aéreas superiores durante a deglutição (GAYNOR, 1991; SHAKER, 1993). Este mecanismo é considerado o mais provável a ser associado com complicações, envolve irritação do esôfago que dispara um reflexo mediado vagalmente produzindo a manifestação clínica de tosse ou broncoespasmo (HARDING; RICHTER, 1997).

O mecanismo da DRGE na asma ainda não está completamente esclarecido. A explanação mais convincente é a teoria da microaspiração de pequenas quantidades de ácido para a laringe causando broncoespasmo. Outro mecanismo é o reflexo neural mediado pelo vago, onde o refluxo ácido no interior do esôfago estimula receptores pulmonares com a função de proteger as vias aéreas da microaspiração ácida. Este reflexo esôfago-brônquico mediado pelo vago não é encontrado em indivíduos normais, não sendo, portanto, fisiológico, havendo necessidade de prévia hiper-responsividade brônquica. Porém, a asma pode ter efeitos mecânicos que reduzem a pressão no EIE podendo agravar a DRGE. Algumas medicações usadas na asma podem relaxar o EIE agravando os sintomas (ISHIKAWA, 1999; AYRES; MILES, 1996).

A inflamação neurogênica desenvolve seu papel nesta broncoconstrição. Estudos identificaram uma conexão direta entre o esôfago e o pulmão através de neurônios contendo óxido nítrico. A aspiração pode causar danos ao epitélio, resultando na liberação de citocinas e moléculas de adesão levando à inflamação neurogênica e iniciação de outras vias inflamatórias (HARDING, 2003; STEIN, 1999).

O primeiro mecanismo para a ocorrência de desordens otorrinolaringológicas é que o refluxo alcança a laringe e cordas vocais causando lesões cáusticas diretas. Este evento ocorre mais comumente à noite, quando o tônus do esfíncter esofágico superior é diminuído. O segundo mecanismo afirma que o espasmo do músculo faríngeo, a tosse e outros sintomas são causados por um reflexo que é disparado quando o esôfago é exposto a altas concentrações de ácido (MUJICA; RAOS, 1999).

2.2.5. Diagnóstico

O diagnóstico da DRGE pode ser simples e prescindir de qualquer propedêutica armada quando o paciente apresenta uma clínica típica e exuberante, caso contrário torna-se extremamente difícil estabelecê-lo sem o auxílio de exames complementares (ROCHA, 1999).

A avaliação diagnóstica da DRGE objetiva documentar a ocorrência dos episódios de refluxo, determinar a relação causal entre o refluxo e sintomas, avaliar o tratamento instituído e excluir outras causas para a sintomatologia (ORENSTEIN; IZADNIA; KHAN, 1999).

-Endoscopia Digestiva Alta:

A endoscopia digestiva alta (EDA) é o primeiro exame complementar a ser realizado por permitir direta visualização da mucosa esofágica, a esofagite erosiva é o achado endoscópico mais característico da DRGE. O método também evidencia a presença de complicações como a estenose, a úlcera e o esôfago de Barret. (DOMINGUES; MENDONÇA, 2005).

A endoscopia digestiva alta permite, ainda, predizer a resposta terapêutica e o prognóstico do paciente com esofagite, assim como influenciar diretamente a escolha do tratamento. Os achados endoscópicos de eritema, espessamento e friabilidade da mucosa são inespecíficos para o diagnóstico de esofagite. A presença de erosões e/ou ulcerações na mucosa confirma o diagnóstico endoscópico de esofagite de refluxo e indica gravidade e necessidade de tratamento inibidor ácido potente (CARVALHO; NORTON; PENNA, 2004).

-pHmetria esofágica:

A pHmetria de 24 horas permite caracterizar o refluxo gastroesofágico ácido, evidenciando a quantidade de episódios e o tempo em que o conteúdo ácido permanece em contato com o esôfago. Se realizado com dois sensores (dois canais), permite a avaliação de refluxo ácido para a porção alta do esôfago, ajudando o diagnóstico de manifestações atípicas

da DRGE. Está indicada ainda para pessoas que não obtiveram resposta satisfatória ao tratamento e naqueles casos de doença do refluxo não-erosiva (JORGE, 2006).

O exame é apontado na literatura como um método de alta especificidade e alta sensibilidade, sendo este exame considerado como o padrão ouro no diagnóstico da DRGE (DOMINGUES; LEMME, 2001). É o único método que oferece a possibilidade de comprovação definitiva de relação entre os sintomas apresentados e a presença de refluxo ácido (DOMINGUES; MENDONÇA, 2005).

Este exame contribuiu muito para o esclarecimento fisiopatológico do refluxo gastroesofágico, ao aclarar que o refluxo existe em pessoas normais e que o mesmo pode atingir níveis patológicos sem necessariamente determinar alterações estruturais identificáveis como esofagite. Ou seja, que pode haver RGE sintomático na ausência de esofagite. Contribuiu também facilitando o entendimento da relação fisiopatogênica de alguns sintomas, como os sintomas reativos das vias respiratórias e a dor torácica não cardíaca, com o RGE (NASI, 1996).

-Exame radiológico contrastado do esôfago

As principais informações que o exame radiológico pode oferecer referem-se a avaliação da anatomia esofágica, como nas lesões estenosantes do esôfago e alterações motoras pelo achado de ondas terciárias e espasmos do órgão. A indicação do método radiológico no diagnóstico da DRGE está restrita ao esclarecimento do significado da disfagia e da odinofagia (FENNERTY et al., 1996).

O exame radiológico, embora seja muito difundido e apresente custo relativamente baixo, não está indicado na rotina de investigação da DRGE, pois apresenta baixa sensibilidade, particularmente nos casos de esofagite leve (JACOBSON, 1999).

-Exame Cintilográfico:

A cintilografia gastroesofágica é um bom exame para o estudo do esvaziamento gástrico e mede indiretamente a competência do piloro e da função motora gástrica. À

semelhança do exame contrastado do esôfago, estômago e duodeno, ela apresenta sensibilidade muito baixa para diagnóstico dos episódios de RGE (VANDENPLAS; HASSALL, 2002).

-Manometria esofagiana:

A manometria esofagiana é valiosa na detecção de alterações primárias e secundárias da motilidade esofágica e da incompetência do esfíncter esofágico inferior (EEI). Esse exame é indicado em todos os pacientes disfágicos candidatos ao tratamento cirúrgico da DRGE por meio de funduplicatura, para descartar distúrbios primários da motilidade esofágica (FELIX et al., 2002).

A alteração mais característica é a redução da pressão de repouso do EEI a valores abaixo de 10mmHg, sendo que valores abaixo de 6 mmHg têm alta especificidade para o diagnóstico da doença. Na prática clínica, recomenda-se o exame no pré-operatório de cirurgia anti-refluxo, quando é necessário conhecimento prévio da atividade motora do esôfago (DE VAULT, 1999 apud BRANDÃO, 2001).

-Impedanciometria esofagiana intraluminal:

A Impedanciometria esofagiana intraluminal é uma técnica que possibilita avaliação quantitativa e qualitativa do transporte do bolo pelo esôfago, assim como análise dos fenômenos ligados ao refluxo gastroesofágico (DOMINGUES; MENDONÇA, 2005).

Esta técnica foi introduzida recentemente e a maior vantagem do exame é a detecção de episódios de refluxo com pH neutro, não diagnosticados através da pHmetria, que são freqüentes e considerados um dos motivos de sintomatologia persistente (CARVALHO; NORTON; PENNA, 2004).

Quando associada à pHmetria, pode-se avaliar o movimento retrógrado do material refluído, caracterizar sua natureza física (líquido, gasoso ou misto) e química (ácido, não-ácido e levemente ácido) (SHAY et al., 2004 apud NASI et al., 2006).

- Biópsia esofágica:

A realização de biópsia esofágica é útil para excluir outras causas de lesão do esôfago, como a esofagite eosinofílica primária, e é mandatória na suspeita de esôfago de Barrett (CARVALHO; NORTON; PENNA, 2004).

Em 1970 Ismail-Beiji et al., através de biópsias endoscópicas por sucção colhidas com auxílio de manometria, determinaram os critérios histológicos de esofagite por refluxo gastroesofágico.

Estes critérios são, ainda hoje, os mais utilizados: (a) espessamento da camada basal >15% em relação à espessura total do epitélio; (b) extensão das papilas até 2/3 da camada epitelial total; (c) presença de neutrófilos na lâmina própria (WEINSTEIN et al., 1975).

O estudo de fragmentos de biópsia que não incluíam a lâmina própria ou continham pouco tecido, levou ao estudo de critérios adicionais: a dilatação de vênulas (congestão ou ectasia) com extravasamento de hemácias no interior das papilas e a infiltração de células inflamatórias no epitélio (exocitose) (WEINSTEIN et al., 1975).

2.2.6. Tratamento

Atualmente, o tratamento da DRGE de acordo com Chehler e Areosa (1998) e Mincis (1999), pode ser clínico, endoscópico ou cirúrgico. Moraes Filho (2002) acrescenta que as medidas terapêuticas aplicadas irão depender da intensidade das manifestações clínicas, que nem sempre refletem a gravidade das lesões observadas no exame endoscópico.

2.2.6.1. Tratamento Clínico:

O tratamento clínico é composto por medidas comportamentais e por tratamento medicamentoso.

- Medidas Comportamentais:

Têm por objetivo diminuir e/ou prevenir o RGE e aumentar a competência do EIE, devendo ser priorizado em relação aos fármacos. Moraes Filho (2002) menciona que a adoção de certas medidas gerais, podem ser suficientes para a melhora dos sintomas em pacientes com refluxo ocasional ou em grau leve de lesões esofágicas, entretanto, essas medidas no tratamento atual da DRGE têm-se mostrando ineficazes e entraram em desuso, porém para um levantamento completo de todos os parâmetros terapêuticos da doença essas medidas estão relatadas abaixo:

- Elevar a cabeceira da cama em cerca de 15 cm colabora diminuindo o número de episódios de refluxo e reduzindo o tempo de clareamento ácido do esôfago.

- Evitar deitar logo após as refeições principais, pois o decúbito favorece ao RGE. É fundamental que se respeite o prazo de 2 a 3 horas de jejum para que se adote o decúbito horizontal ou se pratique atividade física (CHEHLER; AREOSA, 1998).

- Evitar situações que aumentam a pressão intra-abdominal ou intra-gástrica: flexão do tórax ou das pernas sobre o abdômen, refeições copiosas, uso de cintas ou roupas muito apertadas e bebidas gasosas (propiciam a eructação) (LEMME, 1998).

- Alimentos que diminuem a pressão do EIE: chocolate, gordura, hortelã, pimenta e cebolas cruas, devem ser evitados, assim como os que atuam como irritantes sobre a mucosa esofágica: sucos cítricos, tomate, café, refrigerantes gasosos (MORAES FILHO et al., 2002; WO; WARING 1997).

- O álcool e fumo também diminui o tônus do EIE, a pressão do esfíncter superior do esôfago e a peristalse primária do mesmo. Há relatos que o cigarro reduz em até 40% a pressão pós-prandial desse esfíncter. As bebidas alcoólicas exercem papel estimulante na produção de ácido clorídrico, além de serem irritantes diretas da mucosa esofágica. (WO; WARING 1997).

- Evitar medicamentos que reduzem a pressão do EIE ou atuam como irritantes diretos da mucosa do esôfago: teofilina e bloqueadores dos canais do cálcio, antiinflamatórios não

hormonais, mucolíticos, broncodilatadores orais, barbitúricos, benzodiazepínicos, alguns antibióticos e antidepressivos (por suas propriedades anti-colinérgicas) (CHINZON et al., 2003).

Nasi et al., (2006) menciona que apesar de não haver estudos sustentados por critérios de Medicina Baseada em Evidências em favor da utilização das medidas comportamentais, a experiência clínica tem sugerido fortemente a sua utilização.

2.2.6.2. Tratamento Medicamentoso:

Antiácidos

Os antiácidos atuam neutralizando os íons hidrogênio existentes na secreção gástrica, diminuindo sua concentração no material refluído (MINCIS, 1999).

Quintella (1998) relata que o tratamento com antiácidos complementa o tratamento, principalmente na suspeita de esofagite de refluxo. Moraes Filho et al., (2002), relata que os antiácidos não possuem ação cicatrizante das erosões esofagianas e que sua ação benéfica se faz no alívio dos sintomas. Os antiácidos utilizados são: hidróxido de alumínio e magnésio.

Drogas Pró – Cinéticas

Estas drogas aumentam o tônus do EIE, estimulam o clareamento esofágico e aceleram o esvaziamento gástrico, reduzindo o tempo de permanência dos alimentos na cavidade gástrica e diminuindo a possibilidade do RGE (QUINTELLA, 1998). As drogas pró-cinéticas utilizadas são: metoclopramida, domperidona, bromoprida, alizaprida e cisaprida .

Bloqueadores da Secreção Ácida

Os antagonistas dos receptores H₂ da histamina (ARH₂) são mais eficazes que os antiácidos por atuarem por períodos mais longos e serem capazes de cicatrizar a esofagite. Os ARH₂ diminuem a produção de HCL, e desse modo reduzem o conteúdo ácido do estômago do material que refluí para o esôfago (QUINTELLA, 1998; MINCIS, 1999). Neste grupo destacamos: cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina. Na atualidade apenas os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) inibem tanto a secreção gástrica basal quanto a que ocorre após

estimulação e têm-se mostrado realmente eficazes no tratamento na DRGE. Os IBP utilizados são: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, Rabeprazol e Esomeprazol, sendo o omeprazol o mais antigo e o mais estudado. Os IBP podem ocasionar raramente diarreia, cefaléia, tonturas, prurido e exantema (MINCIS, 1999).

Citoprotetores

O sucralfato atua localmente ligando-se ao ácido, à pepsina e à bile. Pode ser utilizada em pacientes que estão usando ARH2, assim como durante a gravidez, devendo ser prescrito com cautela em pacientes com insuficiência renal por conter alumínio. Pode ocasionar prisão de ventre em alguns casos (MINCIS, 1999).

2.2.6.3. Tratamento endoscópico:

As lesões causadas pelo RGE produzem alterações na mucosa esofágica e nas camadas mais profundas do órgão, desde simples inflamações, até processos inflamatórios crônicos intensos, podendo levar a estenoses (estreitamentos). O tratamento endoscópico é indicado nos casos de estenose do esôfago, conseqüente de esofagite de refluxo, por meio de dilatações instrumentais (MINCIS, 1999).

Hashiba e Silva (1996 apud MARCHESINI; MALAFAIA, 1996), relatam que atualmente existem dilatadores que são introduzidos e manipulados através do canal terapêutico dos endoscópios flexíveis, o que permite uma visão da região estenosada e o adequado posicionamento do balão dilatador.

Hashiba e Silva (1996 apud MARCHESINI; MALAFAIA, 1996), concluíram que a dilatação endoscópica é um método eficiente, com pouca complicação e de baixo custo, tornando-se a primeira opção para o tratamento das estenoses benignas do esôfago.

Macedo et al., (1998), acrescentam que pacientes com estenoses esofagianas que não toleram dilatações repetidas e que não são candidatos à cirurgia, podem receber indicação de prótese esofágica, indicação ainda controversa.

Nasi et al., (2006) afirma que atualmente há apenas estudos avaliando os resultados a curto prazo dessas modalidades terapêuticas endoscópicas. Tais estudos têm evidenciado melhora da queixa de pirose, mas não normalização do refluxo à pHmetria e nem cicatrização da esofagite endoscópica. Assim não há evidências favoráveis suficientes que autorizem a utilização de tais modalidades de tratamento na prática clínica assistencial.

2.2.6.4. Tratamento Cirúrgico:

O tratamento clínico atualmente alcança sucesso na maioria dos casos, requerendo cirurgia aproximadamente 10% dos pacientes (MINCIS, 1999). O tratamento cirúrgico até pouco tempo estava reservado para os casos de falha no tratamento clínico, ou nas formas complicadas da DRGE. (HORGAN; PELLEGRINI, 1997).

A cirurgia anti - refluxo pode ser: convencional ou laparoscópica, ambas as operações de funduplicatura (válvula anti-refluxo) (MINCIS, 1999).

A cirurgia laparoscópica exige menor tempo de internação, retorno às atividades profissionais, sociais e esportivas mais precocemente, sendo os resultados estéticos melhores e a taxa de morbidade menor (MINCIS, 1999).

A técnica preconizada atualmente para tratar os pacientes com refluxo patológico é uma modificação da funduplicatura descrita por Nissen, que resultou em uma melhora na capacidade de eructação e de deglutição, complicações observadas freqüentemente com a técnica original (HORGAN; PELLEGRINI, 1997).

2.2.7. Complicações

As complicações ocorrem na DRGE de longa duração e de forte intensidade. Sua incidência é pequena, acometendo os pacientes que não procuram auxílio médico, que são refratários ao tratamento clínico ou que não o fazem corretamente (CHINZON et al., 2003).

Anemia Secundária à Hemorragia

Os pacientes com erosões e/ou úlceras podem desenvolver sangramento crônico e anemia por deficiência de ferro; já nos pacientes com esofagite de refluxo o sangramento gastrointestinal é raro e quando ocorre é reduzido. A hemorragia severa também pode ocorrer principalmente associada à presença de úlceras profundas. (MACEDO et al., 1998).

Toma (1999 apud FURKIM, 1999), relata que o sangramento é freqüente nos casos de esôfago de Barrett, associado ao uso de drogas antiinflamatórias não esteróides, de antiagregante plaquetário e nos casos de pacientes neurológicos.

Estenose Esofágica

Aparece como conseqüência natural da evolução da doença, como tentativa de defesa do organismo contra o RGE, já que a estenose reduz o refluxo e conseqüentemente à inflamação da mucosa do esôfago. A estenose provoca disfagia, alteração do estado nutricional e conseqüente piora da qualidade de vida (TOMA, 1999 apud FURKIM, 1999).

Toma (1999 apud FURKIM, 1999), relata que a estenose é mais comum no esôfago distal medindo aproximadamente 1 a 2 cm de comprimento, manifestando-se por disfagia para sólidos e odinofagia. Podendo ser evidenciada em pacientes anteriormente assintomáticos. O tratamento de escolha consiste em dilatação por via endoscópica (MACEDO et al., 1998.).

Perfuração

Macedo et al., (1998), relatam que a perfuração é complicação rara, geralmente secundária à úlcera esofágica, ou iatrogênica. A perfuração pode ocasionar mediastinite que deve ser diagnosticada e tratada rapidamente pela elevada taxa de mortalidade.

Esôfago de Barrett

Sakai (1999) cita que aproximadamente 10 – 15% dos pacientes com esofagite de refluxo desenvolvem esôfago de Barrett e acrescenta que o surgimento desta metaplasia parece ser uma forma da mucosa esofágica de se proteger da ação ácida do refluxo.

Toma (1999 apud FURKIM, 1999) menciona que o esôfago de Barrett é comum em pacientes idosos com história de alcoolismo e tabagismo e nas crianças com deficiências neurológicas, provavelmente por estarem em decúbito dorsal por muito tempo e pela intensidade dos episódios de refluxo.

Macedo et al., (1998), relatam que a presença de esôfago de Barrett aumenta também o risco de estenose (30% a 80%) e aumenta o risco de úlceras esofágicas. O mesmo autor acrescenta que os pacientes com diagnóstico de esôfago de Barrett devem ser acompanhados regularmente através de endoscopia digestiva alta, buscando detectar precocemente a existência de carcinoma.

3. Casuística e Métodos:

Todos os pacientes da presente pesquisa foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (ANEXO A), após autorização do Diretor da Clínica Unigastro (APÊNDICE A) e dos pacientes ou responsáveis dos pacientes estudados, por meio de termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B).

Foi realizado um estudo prospectivo e longitudinal no qual foi estudado um total de 30 pacientes, sendo 20 pacientes atendidos na Clínica Unigastro com diagnóstico de DRGE tipo refluxo patológico diurno (ANEXO B) e 10 controles sem queixas digestivas. Cada grupo estudado foi constituído por 5 homens e 5 mulheres. O meio diagnóstico utilizado para definir doença do refluxo foi a pHmetria esofágica de 24h de um canal (ANEXO C), utilizou-se o pHmetro Alacer AL-III[®] e os três grupos de pacientes estudados foram:

Grupo I: 10 pacientes que possuem manifestações típicas de DRGE (Azia e regurgitação) exclusivamente;

Grupo II: 10 pacientes que possuem manifestações atípicas de DRGE (dor torácica, as manifestações respiratórias e as otorrinolaringológicas) exclusivamente;

Grupo III: 10 voluntários sem manifestações clínicas da DRGE.

Os critérios de inclusão utilizados no estudo foram:

Para todos os pacientes:

- fez-se necessário que estivessem na faixa etária entre 18 e 45 anos.

Para os grupos I (refluidores típicos) e II (refluidores atípicos):

- foi necessário que fossem portadores da DRGE diagnosticados por pHmetria prévia.
- fossem refluidores patológicos do tipo diurno (ANEXO B).
- estivessem sem uso de inibidores de bomba de prótons (IBP) nos últimos 15 dias anteriores a coleta das biópsias esofágicas por endoscopia digestiva alta.

Para o grupo III (voluntários sem manifestações clínicas da DRGE):

- foi necessário que estivessem aparentemente saudáveis.
- sem caracterização clínica da DRGE.

Os critérios de exclusão utilizados no estudo foram:

Para todos os pacientes:

- Pacientes que não estavam na faixa etária entre 18 e 45 anos.
- Possuísssem doenças do colágeno, doenças alérgicas, fumantes, os que ingeriram bebida alcoólica nos últimos 15 dias.
- Refluidores do tipo noturno ou misto.
- Pacientes que fizeram uso de IBP nos últimos 15 dias.
- Pacientes que possuísssem alterações endoscópicas esofágicas.

Para o grupo III (voluntários sem manifestações clínicas da DRGE):

- Pacientes que não estavam aparentemente saudáveis.
- Pacientes com caracterização clínica da DRGE.

A seleção dos pacientes foi feita da seguinte maneira:

Para os grupos I e II: foram selecionados os pacientes que respeitaram os critérios de inclusão supracitados, a partir da análise de suas fichas clínicas, nas quais foram identificados os que possuíam DRGE com refluxo patológico do tipo diurno, diagnosticados por pHmetria esofágica de 24h previamente realizada.

Para o grupo III: foi realizada seleção de voluntários na faixa etária entre 18 e 45 anos que respeitaram os critérios de inclusão supracitados.

Após esclarecimentos e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B) os pacientes realizaram endoscopia digestiva alta utilizando-se videoendoscópio da marca Pentax EPM-3000. Para os pacientes que não apresentaram alterações endoscópicas (ANEXO D), foram realizadas biópsias dos terços superior, médio e inferior do esôfago, sendo estas realizadas respectivamente, a 15, 10 e 5 cm da transição esofago-gástrica, com fragmentos de 3 mm.

Foi coletada uma amostra da região anterior de cada terço do esôfago, totalizando 3 biópsias por paciente. Os fragmentos das biópsias foram retirados da pinça com cuidado, utilizando-se estilete para colocar o material sobre o papel filtro e no frasco contendo líquido fixador (formalina 10%).

As peças coletadas foram encaminhadas a laboratório particular e submetidas a processamento histológico de rotina para embebição em parafina, sendo a inclusão feita de modo a fornecer cortes perpendiculares à superfície da mucosa. Realizaram-se cortes de 5 a 6 µm de espessura, montados em lâminas e submetidos à coloração por hematoxilina e eosina (HE).

A avaliação histológica dos fragmentos de biópsia foi realizada utilizando-se microscópio óptico binocular convencional da marca Nikon® e desta forma foi pesquisada a presença e intensidade do processo inflamatório através da análise dos critérios histológicos para esofagite (ISMAIL-BEIGI et al., 1970) descritos abaixo, além da presença de congestão vascular e hemorragia:

- Hiperplasia da camada basal em relação à espessura total do epitélio (ausente: até 15%; leve: 15-33%; moderada: 33-67%; severa: acima de 67%).
- Elevação de papilas em relação à espessura total do epitélio (ausente: 0-67% ou presente: acima de 67%)
- Infiltrado de neutrófilos e eosinófilos em relação ao maior campo visualizado (ausente: 0; leve: 1-2 por campo; moderado: 3-10 por campo; severo: acima de 10 por campo).

Houve apenas um observador para cada método diagnóstico utilizado. O endoscopista estava informado sobre os detalhes clínicos do paciente, e o patologista não foi informado do diagnóstico endoscópico.

Os critérios histológicos analisados receberam pontuação equivalente a presença, ausência ou grau da alteração encontrada, recebendo notas 1 (ausente), 2 (leve), 3 (moderado) e 4 (severo), com exceção dos critérios elevação de papilas, congestão vascular e hemorragia que receberam notas 1 e 2 para ausente e presente, respectivamente.

Os dados coletados foram dispostos em planilhas do programa Microsoft Excel[®] 2003 e posteriormente analisados estatisticamente no programa Bioestat[®] 5.0.

De acordo com a natureza das variáveis, foi aplicada análise estatística comparativa utilizando o teste ANOVA. Foi fixado em 0,05 ou 5% ($\alpha \leq 5\%$) como índice de significância para rejeição da hipótese de nulidade sendo assinalados com um asterisco (*), os valores significantes.

4 - Resultados

TABELA 1 - Grau de hiperplasia da camada basal nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

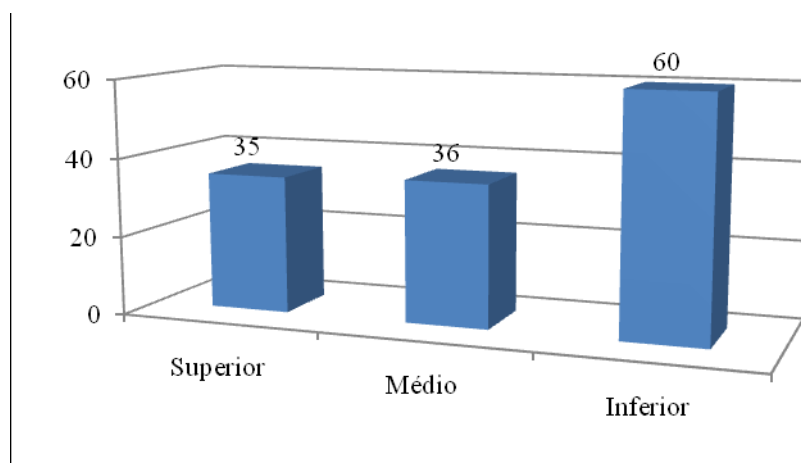
Hiperplasia da camada Basal							
	Típicos		Atípicos		S. M. C.#		Total
	homens	mulheres	homens	mulheres	homens	mulheres	
Superior	6	5	5	7	5	7	35
Médio	6	6	5	6	7	6	36
Inferior	12	6	6	10	14	12	60
Total	24	17	16	23	26	25	
Total	41		39		51		

Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

P = 0,6149 (ANOVA)

Sem manifestações clínicas

Quanto à hiperplasia da camada basal os pacientes típicos obtiveram no total 41 pontos, sendo 24 entre os homens e 17 entre as mulheres. Os pacientes atípicos obtiveram no total 39 pontos, sendo 16 entre os homens e 23 entre as mulheres. Os pacientes sem manifestações clínicas da doença do refluxo obtiveram no total 51 pontos, sendo 26 entre os homens e 25 entre as mulheres. Não foi verificada diferença significativa entre sexo ou grupo de pacientes. Porém, quanto aos terços, verificou-se maior prevalência no terço inferior em relação aos demais.



Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

Sem manifestações clínicas

GRÁFICO 1- Grau de hiperplasia da camada basal nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

TABELA 2- Presença ou ausência de elevação de papilas nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

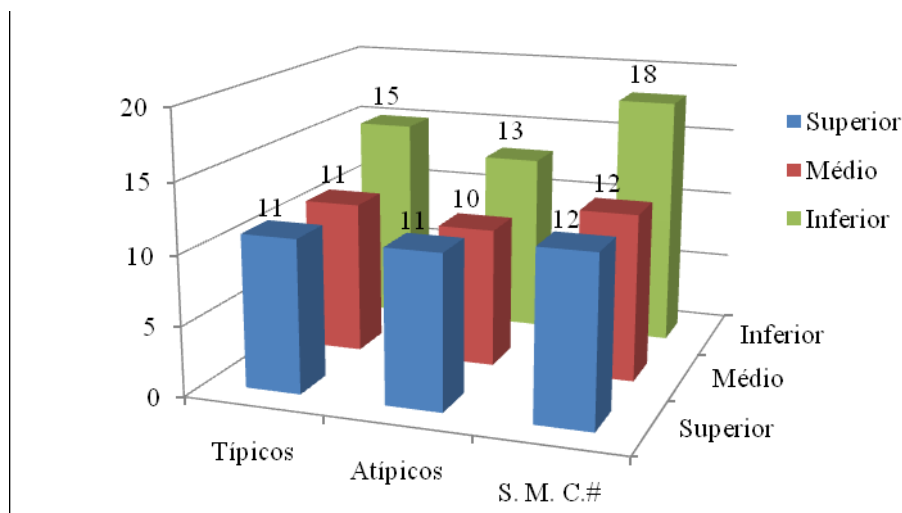
Elevação de papilas							
	Típicos		Atípicos		S. M. C.#		Total
	homens	mulheres	homens	mulheres	homens	mulheres	
Superior	6	5	5	6	5	7	34
Médio	5	6	5	5	6	6	33
Inferior	9	6	6	7	9	9	46
Total	20	17	16	18	20	22	
Total	37		34		42		

Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

P = 0, 5814 (ANOVA)

Sem manifestações clínicas

Quanto à elevação de papilas os pacientes típicos obtiveram no total 37 pontos, sendo 20 entre os homens e 17 entre as mulheres. Os pacientes atípicos obtiveram no total 34 pontos, sendo 16 entre os homens e 18 entre as mulheres. Os pacientes sem manifestações clínicas da doença do refluxo obtiveram no total 42 pontos, sendo 20 entre os homens e 22 entre as mulheres. Não foi verificada diferença significativa entre sexo e nem entre os terços do esôfago.



Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

Sem manifestações clínicas

GRÁFICO 2- Presença ou ausência de elevação de papilas nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

TABELA 3 - Grau de infiltrado de neutrófilos nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

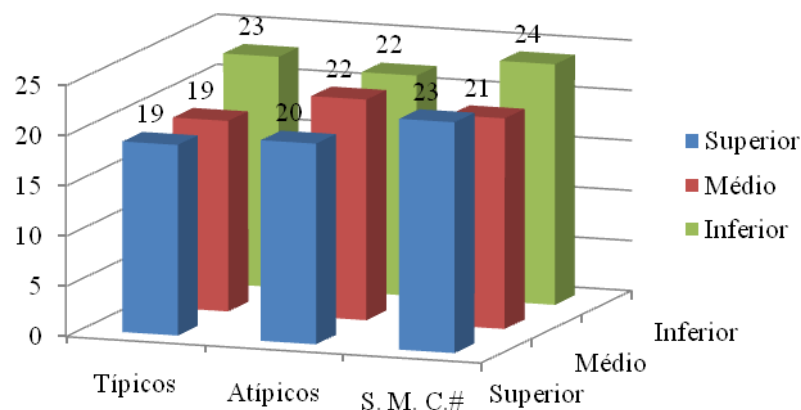
Infiltrado de Neutrófilos							
	Típicos		Atípicos		S.M.C.#		Total
	homens	mulheres	homens	mulheres	homens	mulheres	
Superior	10	9	11	9	12	11	62
Médio	11	8	11	11	11	10	62
Inferior	15	8	10	12	14	10	69
Total	36	25	32	32	37	31	
Total	61		64		68		

Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

P = 0,0623 (ANOVA)

Sem manifestações clínicas

Quanto ao infiltrado de neutrófilos os pacientes típicos obtiveram no total 61 pontos, sendo 36 entre os homens e 25 entre as mulheres. Os pacientes atípicos obtiveram no total 64 pontos, sendo 32 entre os homens e 32 entre as mulheres. Os pacientes sem manifestações clínicas da doença do refluxo obtiveram no total 68 pontos, sendo 37 entre os homens e 31 entre as mulheres. Não foi verificada diferença significativa entre sexo e nem entre os terços do esôfago.



Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

Sem manifestações clínicas

GRÁFICO 3- Grau de infiltrado de neutrófilos nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

TABELA 4 - Grau de infiltrado de eosinófilos nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

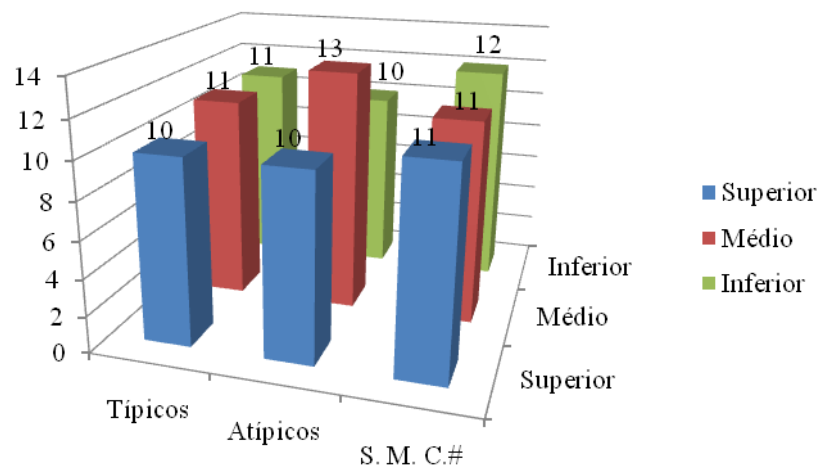
Infiltrado de Eosinófilos							
	Típicos		Atípicos		S. M. C.#		Total
	homens	mulheres	homens	mulheres	homens	mulheres	
Superior	6	4	5	5	6	5	31
Médio	7	4	5	8	5	6	35
Inferior	7	4	5	5	7	5	33
Total	20	12	15	18	18	16	
Total	32		33		34		

Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

P = 0, 5342 (ANOVA)

Sem manifestações clínicas

Quanto ao infiltrado de eosinófilos os pacientes típicos obtiveram no total 32 pontos, sendo 20 entre os homens e 12 entre as mulheres. Os pacientes atípicos obtiveram no total 33 pontos, sendo 15 entre os homens e 18 entre as mulheres. Os pacientes sem manifestações clínicas da doença do refluxo obtiveram no total 34 pontos, sendo 18 entre os homens e 16 entre as mulheres. Não foi verificada diferença significativa entre sexo e nem entre os terços do esôfago.



Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

Sem manifestações clínicas

GRÁFICO 4- Grau de infiltrado de eosinófilos nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

TABELA 5 – Presença ou ausência de congestão vascular nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

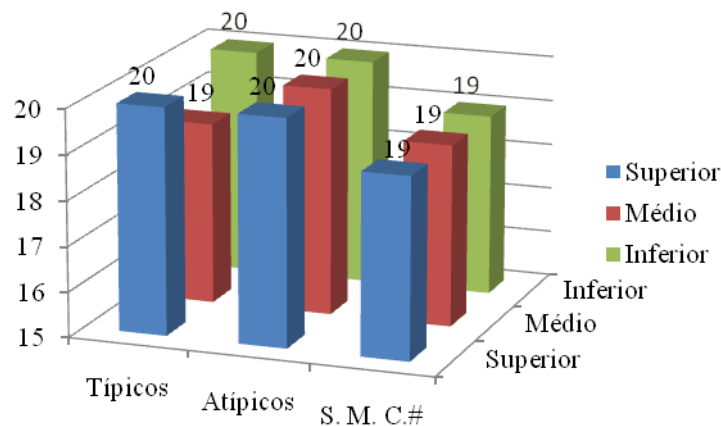
Congestão vascular							
	Típicos		Atípicos		S. M. C.#		Total
	homens	mulheres	homens	mulheres	homens	mulheres	
Superior	10	10	10	10	10	9	59
Médio	10	9	10	10	10	9	58
Inferior	10	10	10	10	9	10	59
Total	30	29	30	30	29	28	
Total	59		60		57		

Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

P = 0,7543 (ANOVA)

Sem manifestações clínicas

Quanto à presença de congestão vascular os pacientes típicos obtiveram no total 59 pontos, sendo 30 entre os homens e 29 entre as mulheres. Os pacientes atípicos obtiveram no total 60 pontos, sendo 30 entre os homens e 30 entre as mulheres. Os pacientes sem manifestações clínicas da doença do refluxo obtiveram no total 57 pontos, sendo 29 entre os homens e 28 entre as mulheres. Não foi verificada diferença significativa entre sexo e nem entre os terços do esôfago.



Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

Sem manifestações clínicas

GRÁFICO 5- – Presença ou ausência de congestão vascular nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

TABELA 6- Presença ou ausência de hemorragia nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

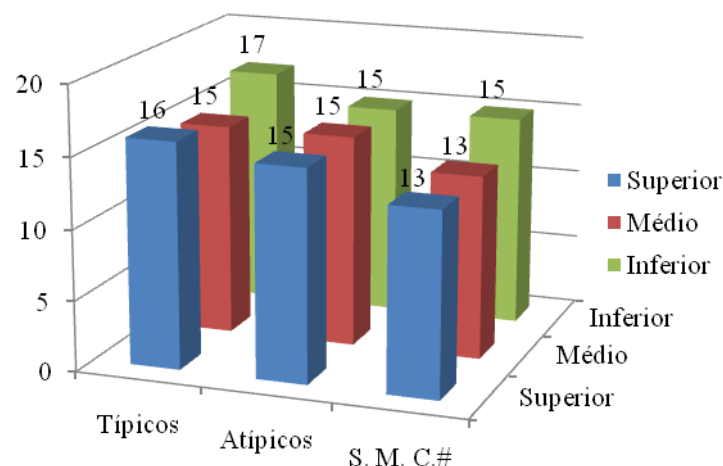
Hemorragia							
	Típicos		Atípicos		S. M. C.#		Total
	homens	mulheres	homens	mulheres	homens	mulheres	
Superior	7	9	6	9	6	7	44
Médio	9	6	6	9	7	6	43
Inferior	9	8	6	9	8	7	47
Total	25	23	18	27	21	20	
Total	48		45		41		

Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

P = 0, 5385 (ANOVA)

Sem manifestações clínicas

Quanto à presença de hemorragia os pacientes típicos obtiveram no total 48 pontos, sendo 25 entre os homens e 23 entre as mulheres. Os pacientes atípicos obtiveram no total 45 pontos, sendo 18 entre os homens e 27 entre as mulheres. Os pacientes sem manifestações clínicas da doença do refluxo obtiveram no total 41 pontos, sendo 21 entre os homens e 20 entre as mulheres. Não foi verificada diferença significativa entre sexo e nem entre os terços do esôfago.



Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

Sem manifestações clínicas

GRÁFICO 6- Presença ou ausência de hemorragia nos terços superior, médio e inferior de pacientes com refluxo típico, atípico e sem manifestações clínicas da doença do refluxo gastroesofágico atendidos em clínica particular de Belém em 2007.

TABELA 7- Pacientes que possuíam outros achados histopatológicos encontrados durante a análise histológica das peças biopsiadas.

	Outros Achados						Total em nº de pacientes
	Típicos		Atípicos		S. M. C.#		
	homens	mulheres	homens	mulheres	homens	mulheres	
Esôfago de Barrett	0	1	1	0	0	0	2
Sugestivo de coilocitose	2	0	0	1	3	2	8
Total	2	1	1	1	3	2	

Fonte: Análise histopatológica de biópsias dos pacientes estudados.

P>0,05 (ANOVA)

Sem manifestações clínicas

Durante a análise das biópsias dez pacientes possuíam outros achados histológicos não esperados. Dois pacientes eram portadores de Esôfago de Barrett, sendo um homem atípico e uma mulher típica. E oito pacientes eram portadores de fragmentos celulares sugestivos de coilocitose, sendo dois homens típicos, uma mulher atípica, três homens sem manifestações clínicas e duas mulheres sem manifestações clínicas da doença do refluxo.

5 - Discussão

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma enfermidade com alta prevalência no mundo ocidental, afetando cerca de 30% de sua população (DOMINGUES; MENDONÇA, 2005).

Devido às diferentes apresentações clínicas da DRGE, achou-se relevante averiguar a existência de diferenças no padrão histológico entre os pacientes refluidores diurnos, com manifestações típicas, atípicas e pacientes sem manifestações clínicas da DRGE comparando os terços superior, médio e inferior do esôfago para identificar características histológicas que pudessem justificar as diversas manifestações.

Góes-Júnior e Brito (2004) averiguaram que 46% dos pacientes com DRGE submetidos ao exame de pHmetria apresentavam refluxo do tipo diurno. Dessa forma, optou-se pela escolha desse grupo no estudo devido a sua maior prevalência e também para a obtenção de uma amostra mais homogênea tendo em vista que os outros tipos de refluidores (noturno e misto) apresentam um maior grau de agressão na mucosa esofágica. Flora-Filho et al., (2000) demonstraram que existe uma tendência a maiores alterações teciduais em pacientes com padrões mais severos de refluxo (noturno e misto), em relação ao diurno.

Entre os grupos e os sexos de paciente típicos, atípicos e sem manifestações clínicas de DRGE não houve diferença significativa entre os critérios tradicionalmente aceitos como de inflamação da mucosa esofágica, além de congestão vascular e hemorragia, não havendo assim correlação entre os resultados da pHmetria, clínicos e os histológicos. Mesmo sabendo que alguns pacientes apresentam DRGE à pHmetria sem possuir manifestação clínica de refluxo, os pacientes do grupo sem manifestações clínicas deste trabalho não realizaram pHmetria tendo em vista que o diagnóstico de DRGE é fundamentalmente clínico. Além disso, soma-se o fato de que há relutância dos pacientes à realização deste exame devido ao desconforto causado.

O único critério que apresentou diferença significativa foi a hiperplasia da camada basal que foi mais prevalente no terço inferior em relação aos demais, acredita-se que este achado é resultado da agressão ácida mais freqüente e intensa no terço inferior que nos outros

terços. O tecido desenvolve mecanismos de adaptação como maior taxa de renovação celular evidenciada pelo espessamento da camada basal e alongamento das papilas devido o aumento do fluxo de nutrientes às células remanescentes (FLORA-FILHO et al., 2000).

Quanto ao acometimento dos terços do esôfago entre os grupos de pacientes não houve diferença significativa, pois se esperava que os pacientes atípicos tivessem acometimento maior nos terços médio e superior do esôfago, e isso não foi demonstrado no estudo histológico. Do mesmo modo esperava-se que os pacientes sem manifestação clínica da doença apresentassem menor intensidade nas alterações encontradas, porém o que se observou foi que estes apresentavam alterações tão freqüentes e intensas quanto os portadores de DRGE. O estudo de SHEHRY (2000) observou que a presença e severidade de manifestações extra-esofágicas não se correlacionam com o grau de envolvimento esofágico.

Segundo Quatu e Triadafilopoulos (1998), a intensidade e a freqüência dos sintomas da DRGE são fatores preditivos fracos da presença e/ou gravidade da esofagite, corroborando com os resultados encontrados neste estudo para os pacientes sem manifestações clínicas da doença do refluxo, onde na maioria dos critérios histológicos avaliados obtiveram pontuação igual ou até mesmo maior que os pacientes com diagnóstico confirmado de DRGE através de pHmetria.

Em estudo realizado por Bowrey et al., (2006), o autor mencionou que não se pode confirmar o valor das alterações histológicas na mucosa escamosa esofagiana como marcador do refluxo gastroesofágico em pacientes com doença do refluxo não erosiva, semelhante aos achados do presente estudo onde os pacientes com DRGE também eram portadores da forma não erosiva, pois não apresentavam nenhuma alteração à endoscopia.

Grande parte dos achados da literatura encontraram resultados semelhantes aos deste estudo não havendo correlação entre os achados da pHmetria e histopatologia. Exceto em dois estudos encontrados que discordaram, no primeiro, relatado por Johnson et al., (1978), o autor encontrou correlação significativa entre a exposição ácida do esôfago e a elevação de papila e hiperplasia da camada basal, embora o coeficiente de correlação fosse baixo não excedendo 0,33. Em outro estudo, Schindlbeck et al., (1996) encontrou uma diferença histológica mínima entre os pacientes com DRGE e os saudáveis. Tendo em vista os resultados obtidos, há a possibilidade de que a diferença entre as manifestações da DRGE esteja na sensibilidade

peçoal do paciente. Alguns estudos já apontam o GABA como um fator que possa alterar a sensibilidade pessoal já que este é um dos mais importantes neurotransmissores inibitórios do sistema nervoso central.

Dentre os pacientes estudados 6,66% apresentaram esôfago de Barret à análise histológica. O estudo de KAUR et al., (2007) observou prevalência semelhante de Barret (4,9%) que ele já afirma ser ligeiramente maior que nos outros estudos. Estes pacientes receberam laudo histopatológico sendo esclarecidos sobre a importância deste achado e encaminhados para tratamento.

Outro achado histológico encontrado foi a presença fragmentos celulares sugestivos de coilocitose no epitélio esofágico em 26,6% dos pacientes estudados, sendo sugestivos de lesão de etiologia viral, podendo ser realizada uma maior investigação destes achados em estudo posterior.

O estudo histológico comparativo do esôfago através de biópsia não evidenciou alterações histológicas entre os terços do esôfago não sendo assim possível justificar as diversas manifestações da doença. Os estudos presentes na literatura mostram que a DRGE é verdadeiramente uma doença complexa, pois, na maioria das vezes não há correlação entre os meios diagnósticos entre si ou em relação a sintomatologia apresentada pelos pacientes.

Assim, acredita-se hoje que o estudo do epitélio esofágico em pacientes com DRGE provavelmente se encaminhará para o nível molecular. FLORA-FILHO et al (2000) propõe que diferenças sutis de expressão protéica poderão classificar com mais sensibilidade a intensidade da lesão celular.

Os receptores GABA b são receptores inibitórios comumente associados com a inibição pré-sináptica de impulsos aferentes para o sistema nervoso central. No eixo cérebro-gastroesofageano, os receptores GABA b tiveram um papel recentemente demonstrado nas terminações aferentes extrínsecas do estômago e esôfago, onde eles reduzem a mecanossensibilidade. Esta ação é composta pela inibição da comunicação central dessas aferências no tronco cerebral e dentro do circuito central. Assim, pode-se concluir que a deficiência de GABA faz com que o paciente tenha uma sensibilidade visceral e dolorosa maior. (BLACKSHAW, 2001). Sugere-se que um estudo posterior possa analisar os

resultados dos meios diagnósticos conjuntamente com a expressão de GABA nos diferentes grupos de pacientes com DRGE, averiguando desta forma se há alguma diferença na expressão de GABA nos grupos de pacientes.

Além disso, juntamente com a histologia poderiam ser investigados os fatores de proteção esofágicos como volume salivar, quantidade de bicarbonato salivar, quantidade de muco esofágico, entre outros que poderiam ser o diferencial entre uma manifestação típica e atípica. Outra opção seria a dosagem de prostaglandinas ou outros mediadores inflamatórios, ou ainda de substâncias que alteram a sensibilidade esofágica como o GABA, tendo em vista que podem fazer parte da complexa fisiopatologia desta doença.

6 - Conclusão

Com base no presente estudo conclui-se o seguinte:

- O único critério que apresentou diferença significativa foi a hiperplasia da camada basal, sendo esta mais prevalente no terço inferior em relação aos demais.

- Os demais dados da análise histológica comparativa realizada no esôfago, não evidenciaram diferenças no padrão histológico dos pacientes portadores de DRGE estudados.

REFERÊNCIAS

AYRES, J. G.; MILES, J. F. Oesophageal reflux and asthma. **Eur Respir J.** Vol. 9, n. 5, p.1073-1078, May, 1996.

BARROS, S.G.S.; CRÜBER, A.C. **Doença do Refluxo Gastroesofágico.** In: Simpósios Nacionais Farmasa-Temas de gastroenterologia. Porto Alegre, 20 de junho, 1998 p.8.

BLACKSHAW L. A. Receptors and Transmission in the Brain-Gut Axis: Potential for Novel Therapies IV. GABAB receptors in the brain-gastroesophageal axis. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** v. 281. n. 2. p. 311-315. 2001.

BLACKSHAW, L. A.; GRUNDY, D. Effects of cholecystokinin (CCK-8) on two classes of gastroduodenal vagal afferent fibre. **J. Auton. Nerv. Syst.** Vol. 31, n. 3, p. 191-202. December, 1990.

BOLIN, T. D.; KORMAN, M. G.; HANSKY, J.; STANTON, R. Heartburn: community perceptions. **J. Gastroenterol. Hepatol**, v.15, n.1, p. 1-2, jan. 2000 apud OLIVEIRA, S. S. de; SANTOS, I. S. dos; SILVA, J. F. P. da; *et al.* Gastroesophageal reflux disease: prevalence and associated factors. **Arq. Gastroenterol.**, v. 42, n. 2, p. 116-121, apr/jun 2005.

BOULANT, J.; FIORAMONTI, J.; DAPOIGNY, M.; BOMMELAER, G.; BUENO, L.; Cholecystokinin and nitric oxide in transient lower esophageal sphincter relaxation to gastric distention in dogs. **Gastroenterology.** Vol. 107, n. 4, p. 1059-1066, oct, 1994.

BOWREY D. J; Williams G. T; Clark G. W. B. Histological changes in the oesophageal squamous mucosa: correlation with ambulatory 24 hour pH monitoring. **J. Clin. Pathol.**; n. 56; p. 205-208, 2006.

BRETAN, O.; TAGLIARINI, J. V.; Mecanismos das Manifestações Otorrinolaringológicas da Doença do Refluxo Gastroesofágico. **Arquivos internacionais de otorrinolaringologia.** v. 5, n.3, p. 162, Maio, 2001.

BURTON Jr, L.K; MURRAY, J.A; THOMPSON, D.M. Ear, nose, and throat manifestations of gastroesophageal reflux disease. Complaints can be telltale signs. **Postgraduate Medicine.** Vol 117. n. 2 , p. 39-45. February, 2005.

CARVALHO, S. D.; NORTON, R. C. N.; PENNA, F. J. Aspectos atuais da abordagem da esofagite de refluxo complicada em crianças e adolescentes. **Rev Med Minas Gerais.** v. 14, n. 1 Supl 3, p. S78-84. 2004.

CERVANTES, O.; JOTZ, G. P. ; ABRAHÃO, M. ; NASCIMENTO, L. A. ; FUKUDA, Y. Manifestações otorrinolaringológicas do refluxo gastroesofágico. Diagnóstico e Tratamento. **Rev. Bras. Med,** v. 3, n. 4, p. 193-199, jul,1996.

CHEHLER, L. E AREOSA, J.P. Doença do Refluxo Gastroesofágico. **Sinopse de Gastroenterologia,** v. 2, n.. 1, p. 3-24, março, 1998.

CHINZON, D.; ROSSINI, A. R. A.; KIBURD, B.; RODRIGUEZ, T. N.; BARBUTI, R. C.; HASHIMOTO, C. L.; EISIG, J. N.; MORAES-FILHO, J. P. P. Refluxo Gastroesofágico: Diagnóstico e Tratamento. **Projeto Diretrizes. Autoria: Federação Brasileira de Gastroenterologia, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.** São Paulo. 2003.

COOTRAN, R. S. KUMAR. COLLINS, T. **Robbins patologia estrutural e funcional.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2000. p. 698-702.

DE VAULT, K. R.; CASTELL, D. O. And the practice parameters committee of the **american college of gastroenterology.** Am J Gastroenterol. v. 6, p. 1434-42, 1999. Apud BRANDÃO, A. B. M. Simpósio – Doença do Refluxo Gastro-Esofágico. Diagnóstico e clínica: a visão do gastroenterologista. **Revista AMRIGS,** Porto Alegre, 45 (1,2): 5-7, jan.-jun. 2001.

DENARDI, F. G.; RIDDEL, R. H. Esophagus. In: STEMBERG, S. S. **Histology for pathologists.** New York: Raven Press. p. 521-526, 1992.

DOMINGUES, G. R.; LEMME, E. M. de O. Diagnóstico diferencial de distúrbios motores esofagianos pelas características da disfagia. **Arq Gastroenterol,** v. 38, n. 1, p.14-18, Jan/mar 2001.

DOMINGUES, G. R.; MENDONÇA, A. Doença do relluxo gastroesofágico: qual o melhor método diagnóstico? In: Alves, J.G. **Temas de atualização em gastroenterologia.** Rio de Janeiro: Trasso, 2005. p.132, 133.

EULÁLIO, J. M. R.; CHAVES, C. P.; RENTEIRA, J. M. Esôfago: Bases anatomofisiológicas. In: VIEIRA, O. M.; CHAVES, C. P.; MANSO, J. E. F.; EULÁLIO, J. M. R. **Clínica Cirúrgica: fundamentos teóricos e práticos.** São Paulo: Atheneu, 2002. p.163-168.

FELIX VN, YOCHI I, PERINI M, ECHERVERRIA R, BERMARDE, C. Surgical treatment of the non-complicated gastroesophageal reflux: fundoplication without division of the short gastric vessels. **Arq. Gastroenterol.** vol.39 no.2, p. 93-7, São Paulo Apr./ june 2002.

FENNERTY, M. B.; CASTELL, D.; FENDRICK, A. M.; HALPERN, M.; JOHNSON, D.; KAHRILAS, P. J. et al. The diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in a managed care environment. Suggested disease management guidelines. **Arch Intern Med;** v. 156, p. 477-84, 1996.

FERNANDES, A.; DESTAILLEUR, D.; VILLELA, P.; ECKEY, C. Efeitos Diferenciados dos Medicamentos para Refluxo Gastroesofágico na Região Laringofaríngea apud Behlau, M. Laringologia e Voz Hoje – **Temas do IV Congresso Brasileiro de Laringologia e Voz,** p. 488 – 489, Revinter, Rio de Janeiro, RJ, 1998.

FLORA-FILHO R, CÂMARA-LOPES L. H. e ZILBERSTEIN B. Critérios histológicos de esofagite na doença do refluxo gastroesofágico. Reavaliação da sensibilidade da pHmetria esofágica de 24 horas. **Arq. Gastroenterol.** vol. 37 n. 4, São Paulo out/nov 2000.

- FRANK, M.; KOMISAR, A. - Ambulatory pH monitoring in the management of reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngo* 1102: 243 -246,1993
- GAYNOR, E. B. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. Vol. 86, n. 7, p. 801-808. July, 1991.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; **Tratado de Fisiologia Médica**. 10.ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan S.A, 2002. p.678-689.
- HARDING, S. M. Recent clinical investigations of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med*. Vol. 115, n. 18 (suppl 3A), p. 39S-44S, August, 2003.
- HARDING, S. M.; RICHTER, J. E. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest*. Vol. 111, n. 5, p.1389-1402. May, 1997.
- HARDING, S.M.; SONTAG, S.J. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. v. 95(suppl 8),p. S23-S32, 2000.
- HASHIBA, K.; SILVA, A.F. **Endoscopia Terapêutica na Doença do Refluxo Gastroesofágico**. apud MARCHESINI, J.B.; MALAFAIA, O. **Doença do Refluxo Gastroesofágico**, vol.III, Atheneu, São Paulo, SP, 1996, p. 51-59.
- HELM, J. F.; DODDS, W. J.; PELC, L. R. et al. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *New England Journal Med* . v. 310, n. 5, p. 284-288, February, 1984.
- HEWSON, E.G.; SINCLAIR, J.W.; DALTON, C.B.; RICHTER, J.E. Twenty-four-hour esophageal pH monitoring: the most useful test for evaluating noncardiac chest pain. *Am J Med*. v. 90. p.576-83, 1991.
- HORGAN, S.; PELLEGRINI, A. Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg. Clin. North. Am*, v. 77, n. 5, p.1051-67, oct. 1997.
- ISHIKAWA, T.; SEKIZAWA, S. I.; SANT'AMBROGIO, F. B.; SANT'AMBROGIO, G. Larynx vs esophagus asreflexogenic sites for acid-induced bronchoconstrictionin dogs. *J Appl Physiol*. Vol. 86, n. 4, p.1226-1230. April, 1999.
- ISMAIL-BEIGI F, HORTON PF, POPE II CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970;58:163-74.
- ISOLAURI, J.; LOUSTARRINEM, M.; ISOLAURE, E.; REININKAINEN, P.; VILIJAKKA, M.; KEYRILÄINEN, O. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17-22 year follow up of 60 pacientes. *Am. J.Gastroenterol*, v. 92, n.1, p.37-41, jan.1997.
- JACOBSON, A. F. Applications of radionuclide imaging in gastroenterology. In: YAMADA, T.; ALPERS, D. H.; LAINE, L. **Textbook of gastroenterology**. 3 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 1999. p. 3080-98.

JAMIESON, G. G. DURANCEAU, A. C. **Gastroesophageal reflux**. Philadelphia: Saunders, p.84, 1988.

JASPERSEN D. Extra-Esophageal Disorders in Gastroesophageal Reflux Disease. **Digestive disease**, n. 22:p. 115–119, 2004.

JOHNASON, J. F. Epidemiology of esophageal and supraesophageal injuries. **Am J Méd.** Vol. 108, n. 4A, p. 99S-103S, September/ October, 2000.

JOHNSON L. F; DEMEESTER T. R. HAGGITT R. C. Esophageal epithelial response to gastroesophageal reflux. **Dig Dis Sci** 1978;23:498–509.

JORGE, G. S. **Doença do Refluxo Gastroesofágico**. Disponível em: <<http://www.cccastelo.com.br/drge.htm>>. Acesso em: 23 de Julho de 2006.

JÚNIOR-GÓES, A. M. O.; BRITO, M. V. H. **Correlação diagnóstica entre endoscopia, manometria e pHmetria esofágica de 24 horas na Doença do refluxo Gastroesofágico**. Belém, 2004. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina), Universidade Federal do Pará, Belém, 2004.

KAMIZONO, S.; PEDROSO, A. L. L.; SOUZA, P. B. **Prevalência de Refluxo Gastroesofágico em Belém**: Estudo populacional na capital do Pará, Norte do Brasil período de 2002/2001. 46f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2001.

KAUR G; TUAN SHARIFF S. E; SYED A. B. D; AZIZ S; RAHIM A. A; ABDULLAH S. Concordance between endoscopic and histological gastroesophageal reflux disease. **Indian J Gastroenterol**. vol. 26. p. 46-47, 2007

KODA, Y. K. L. Distúrbios da Deglutição. In: BARBIERI, D.; KODA.Y. K. L **Doenças Gastrenterológicas em Pediatria**. São Paulo: Atheneu, 1996. p.78.

KONTUREK, J. W.; BIELANSKI W.; KONTUREK, S. J. ;KONTURE, J. W.; OLEKSY, J.; YAMAZAKI, J. Distribution and release of epidermal growth factor in man. **Gut**. Vol. 30, p. 1194-200. September, 1989.

LEMME, E. M. O. Manifestações atípicas da Doença do Refluxo Gastroesofágico. In: Alves, J.G. **Temas de atualização em gastroenterologia**. Rio de Janeiro: Trasso, 2005. p.143-149.

_____. Doença do Refluxo Gastroesofágico da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro - **Temas de Atualidade**, p.17-21, Rio de Janeiro, 1998.

LEMME, E. M. O.; NASCENTES, R.; PANTOJA, J.; FIRMAN, C. G.; DOMINGUES, G. R. **Asma brônquica e refluxo - estudo de 24 pacientes**. In: II SEMANA BRASILEIRA DO APARELHO DIGESTIVO, 1996, Goiânia. Anais da II Semana Brasileira do Aparelho Digestivo, 1996.

LOCKE, G. R. et al. **Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota.** Arq. Gastroenterol, v.112, n. 5, p. 1448-56, maio, 1997. apud MORAES-FILHO, J. P. P. et al. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population, **Arq. Gastroenterol** v. 42, n.2, p.122-127, apr/jun 2005.

MACEDO, E. P. et al. Endoscopia e Doença do Refluxo Gastroesofágico. **Sinopse de Gastroenterologia.** v. 2, n. 1, p. 6 – 9, 1998.

MARCHESINI, J.B.; MALAFAIA, O. **Doença do Refluxo Gastroesofágico**, vol. III, 1996. p. 31-39.

MARCINKIEWICZ, M.; HAN. K. ZBROACH, T.; POPLAWSKI, C.; GRAMLEY, W.; GOLDIN, G.; SAROSIEK, J. The Potential Role of the Esophageal Pre-Epithelial Barrier Components in the Maintenance of Integrity of the Esophageal Mucosa in Patients with Endoscopically Negative Gastroesophageal Reflux Disease. **Am J Gastroenterol.** v. 95, n. 7, p. 1652-60, July, 2000.

MENEGHELLI, U. G.; OLIVEIRA, R. B.; FERNANDES, M. I. M. Organização, regulação, e desenvolvimento das atividades motoras do tubo digestivo. In: BARBIERI, D; KODA.Y. K. **L Doenças Gastrenterológicas em Pediatria.** São Paulo: Atheneu, 1996. p.5

MINCIS, M. Introdução ao Estudo do Paciente em Gastroenterologia – Doença do Refluxo Gastroesofágico. **Atlas de Gastroenterologia**, Lemos Editorial, São Paulo, SP. p. 1-32, 1999.

MITTAL, R. K.; HOLLOWAY, R. H.; PENAGINI, R.; BLACKSHAW, L. A.; DENT, J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. **Gastroenterology.** v. 109, n. 2, p. 601–610. August, 1995.

MITTAL, R. K.; STEWART, W. R.; SCHIRMER, B. D. Effect of catheter in the pharynx on the frequency of transient Lower esophageal Sphincter relaxations. **Gastroenterology**, v.103, n. 4, p. 1236-1240, October, 1992.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F. **Anatomia orientada para a clínica.** 4 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1999. p. 193-196.

MORAES-FILHO, J. P. P. et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis and the influence of Helicobacter pylori infection on healing rate. **Disease of the esophagus**, v. 15, n.1, p.50-56, mar.2002.

MUJICA, V. R.; RAO, S. S. C. Asthma, chest pain, and otolaryngologic disorders may be due to reflux. **Postgraduate medicine.** v. 105, n. 1, p. 53-55, January, 1999.

NADER, F.; COSTA, J. S. D.; NADER, G. A.; MOTTA, G. L. C. Z. Prevalência de pirose em Pelotas, RS, Brasil: estudo de base populacional. **Arq. Gastroenterol**, v. 40, n. 2, p. 31-34, abr-jun. 2003.

NASI, A. pHMetria-esofágica prolongada. In: BARBIERI, D.; KODA.Y. K. L **Doenças Gastrenterológicas em Pediatria**. São Paulo: Atheneu, p.535, 1996.

NASI, A; MORAES-FILHO, J. P. P. de; CECCONELLO, I. Gastroesophageal reflux disease: an overview. **Arq. Gastroenterol.** , São Paulo, v. 43, n. 4, p.334-341, 2006 .

OKITA, K.; KARITA, M.; NAKANISHI, N. **Role of Epidermal Growth Factor in Protection and Repair of Gastric Mucosal Injury**. J Clin Gastroenterol, Vol. 13, n. Suppl.1, p. S103-8, 1991.

OLIVEIRA, S. S. de; SANTOS, I. S. dos, SILVA, J. F. P. da *et al.* **Gastroesophageal reflux disease: prevalence and associated factors**. **Arq. Gastroenterol.** Vol.42, n.2, p.116-121, Apr./June. 2005.

OLSEN, P. S. POULSEN, S. S. KIRKEGAARD, P. NEXO, E. Role of Submandibular Saliva and Epidermal Growth Factor in Gastric Cytoprotection. **Gastroenterology**. v. 87, n. 1, p. 103-8, July, 1984.

ORENSTEIN, S. R.; IZADNIA, F.; KHAN, S. Gastroesophageal reflux disease in children. **Gastroenterol Clin North Am.** v. 28(4), p. 947-69, Dec. 1999.

PATTI, M. **Gastroesophageal Reflux Disease**, 2006. Disponível em: <<http://www.emedicine.com/med/gastroenterology.htm>>. Acesso em: 13 Maio 2006.

PEREIRA, L. J. C. et al. Prevalência de doença do refluxo gastroesofágico: estudo populacional em Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Arq. Gastroenterol.** v.19, n.2, p.73-78, apr-jun.2000.

QUATU L. R; TRIADAFILOPOULOS G. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus. **Am J Gastroenterol.** v. 93. p. 711-716. 1998.

QUINTELLA, T. Refluxo Gastroesofágico e Doença Otorrinolaringológica na Infância apud SIH, T. et al.: **Otorrinolaringologia Pediátrica**, Cap. 3, p. 17-21, Revinter, Rio de Janeiro, RJ, 1998.

RICHTER, J. E. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. **Gastroenterol Clin North Am.** v. 25, n. 1, p. 75-102, 1996.

ROCHA, R. P. **Correlação clínico-epidemiológica da pHmetria esofagiana de 24 horas com a doença por refluxo gastroesofágico**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina)- Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade do Estado do Pará, Belém, 1999.

RODE, H.; MILLAR, A. J. W.; BROW, R. A. et al. Reflux Strictures of the Esophagus in Children, **J. Pediatric Surg**, n. 27(4), p. 462 – 465, Apr. 1992.

SAKAI, P. **Esôfago de Barrett: Aspectos Controversos e Estado Atual do Tratamento Endoscópico**, 1998. Disponível em: <<http://www.endogastro.com.br/endogastro/edicao012/p363/12.htm>>. Acesso em 20/06/1999.

SANTOS, R. R. dos. **Refluxo gastro-esofágico**, 2004. Disponível em: <<http://www.bibdigital.pucrs.br/bibdigitalacervo/actamedica/cap14.htm>>. Acesso em: 13 Maio 2006.

SAROSIEK, J.; MCCALLUM, R. W. Do salivary Organic Components Play a Protective Role in Health and Disease of the Esophageal Mucosa? **Digestion**. (Suppl. 1): vol. b. n. 56. p. 32-7, 1995.

SHAKER, R. Functional relationship of the larynx and upper GI tract. **Dysphagia**. v. 8, n. 4, p. 326-330. September, 1993.

SHEHRY, A. M. Clinical review of otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. Brief review. **Annals of saudi medicine**, v. 20, n. 5-6, p. 409, February, 2000.

SCHINDLBECK N. E; WIEBECKE B. KLAUSER A. G. et al. Diagnostic value of histology in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. **Gut**; v. 39. p. 151-4, 1996.

SHAY, S.; TUTUIAN, R.; SIFRIM, D.; VELA, M.; WISE, J.; BALAJI, N.; ZHANG, X.; ADHAMI, T.; MURRAY, J.; PETERS, J.; CASTELL, D. **Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers**. Am J Gastroenterol. 2004;99:1037-43 apud NASI, A; MORAES-FILHO, J. P. P. de; CECCONELLO, I. Gastroesophageal reflux disease: an overview. **Arq. Gastroenterol.** , São Paulo, v. 43, n. 4, 2006 .

STEIN, M. R. Advances in the approach to gastroesophageal reflux (GER) and asthma. **J Asthma**. v. 36, n. 4, p. 309-314. Jun, 1999.

TELLES FILHO, P. A. **Asma brônquica. Tipos de asma. Asma e refluxo gastroesofageano**, 2005. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/medical/tipos_de_asma_refluxo_gastroesofagiano.html>. Acesso em: 13 Maio de 2006.

TOMA, R. K. Refluxo Gastroesofágico. In: FURKIM, A. M.; SANTINI, C. S. **Disfagias Orofaríngeas**. São Paulo: Pró-Fono. p. 139-153. 1999.

TUTUIAN, R., CASTELL, D.O. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;12(3):174-9 apud GURSKI et al, Manifestações extraesofágicas da doença do refluxo gastroesofágico, **J Bras Pneumol**. v. 32, n. 2, p.150-60,2006.

VANDENPLAS, Y.; HASSALL, E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr**, v. 35, n. 2, p. 119-36, August. 2002.

WEINER, G.M. et al. Dysphonia as an atypical presentation of Gastro-esophageal Reflux. **J. Laryngol. Otol**, v.109, n.12, p. 1195-96, dec.1995.

WEINSTEIN W. M; BOGOCH E. R; BOWES K. L. The normal human esophageal mucosa: a histological reappraisal. **Gastroenterology**. n. 68, p. 40-44. 1975.

WO, J.M.; WARING, J.P. Medical therapy of gastroesophageal reflux and management of esophageal strictures. **Surg Clin North Am**, v. 77, n.5, p. 1029-43, oct.1997.

WOO, P. et al. - Association of esophageal reflux and globus symptom: comparison of laryngoscopy and 24-hour pH manometry. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 6. n. 115. p. 502-7, 1996 apud MACEDO FILHO, E. D. de ; ATAÍDE A. L de ; HERRERO JÚNIOR, F.; GAVAZZONI, F. B . Esofagite por refluxo e laringite pro refluxo: Estágios clínicos diferentes da mesma doença. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 68, n. 1, p. 86-90, 2002.

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: “Análise histopatológica do esôfago de pacientes com refluxo gastroesofágico com manifestações clínicas típicas e atípicas”

A proposta em estudo consiste no exame de pequenos pedaços retirados do esôfago (biópsias) de pacientes com doença esofágica (Doença do refluxo gastroesofágico) que possuem manifestações típicas (como queimação e regurgitação) e atípicas (tosse crônica, asma, rouquidão, laringite, etc.) e também em pacientes sem doença do refluxo.

Os pacientes voluntários que não possuem doença do refluxo terão que realizar a pHmetria (exame que mede a acidez no esôfago) e a endoscopia com resultados normais.

Todos os pacientes serão submetidos ao exame de endoscopia para a retirada dos fragmentos do esôfago os quais serão estudados por um médico, que investigará a quantidade de células, glândulas e inflamação presentes no esôfago.

As informações obtidas serão utilizadas somente para a presente pesquisa, e serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada qualquer informação que possa levar a sua identificação.

O material biológico coletado (biópsias) será analisado ao microscópio e posteriormente, será descartado em lixo hospitalar.

Os pacientes submetidos à endoscopia correm risco de reação aos sedativos utilizados, sangramento local após a biópsia e perfuração do esôfago ou órgãos vizinhos. Quanto aos pacientes submetidos à pHmetria, correm riscos relativos à sedação, porém, geralmente não há sérios problemas associados com o exame de pHmetria esofágica, visto que uma vez o tubo estando no esôfago, é usualmente bem tolerado.

A fim de prevenir tais problemas, os procedimentos serão realizados por profissionais experientes nas técnicas, altamente qualificados para exercer tais atividades, regulamentados pelo Conselho Regional de Medicina.

O benefício esperado para os pacientes que possuem doença do refluxo é a possibilidade de realização de novos exames para o acompanhamento da evolução de sua doença. Para os pacientes voluntários que não possuem doença do refluxo terão como benefício a confirmação de que não possuem a doença além de contribuir para a ampliação do conhecimento nesta área.

Este estudo trará benefícios tanto aos pacientes quanto aos profissionais de saúde ao esclarecer possíveis fatores de proteção que agem retardando a evolução da doença, servindo, posteriormente, como auxílio no tratamento destes distúrbios. No entanto, deixamos claro que somente ao final do trabalho é que poderemos tirar conclusões definitivas a respeito dos benefícios dos fatores de proteção do esôfago estudados.

É garantida aos pacientes, a liberdade de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Em caso de dano pessoal, diretamente provocado pelos procedimentos propostos pelo pesquisador, os participantes terão direito a tratamento médico, bem como as indenizações legalmente estabelecidas.

O paciente tem direito a se manter informado a respeito dos resultados parciais da pesquisa para isto, a qualquer momento do estudo o paciente, seus responsáveis e ou familiares terão acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa, para esclarecimento de dúvidas.

O principal investigador é o Prof. Dr. Marcus Vinicius Henriques Brito CRM-4102 PA, que pode ser encontrado na Clínica Unigastro (Trav. 9 de Janeiro, nº 456. Bairro: Umarizal.) , fone 32463939, caso não seja localizado, poderão ser contatadas as acadêmicas: Ana Paula Santos Oliveira (81347703), Rafaela de Souza Dias (81335317) e Suziane Corrêa da Silva (81104255).

Este trabalho será realizado com recursos próprios dos autores, não tendo financiamento ou co-participação de nenhuma instituição de pesquisa.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas, e também não haverá nenhum pagamento por sua participação.

DECLARAÇÃO

Declaro que compreendi as informações do que li ou que me foram explicadas sobre o trabalho em questão.

Discuti com o Dr. Marcus Vinicius Henriques Brito sobre minha decisão em participar nesse estudo, ficando claros para mim, quais são os propósitos da pesquisa, os procedimentos a ser realizados, os possíveis desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação não será paga, nem terei despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário, inclusive se optar por desistir de participar da pesquisa. Se houverem danos posso legalmente solicitar indenizações.

Concordo voluntariamente em participar desse estudo podendo retirar meu consentimento a qualquer momento, sem necessidade de justificar o motivo da desistência, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Belém, _____, de _____ de 2006.

Assinatura da paciente ou de seu representante legal

Assinatura de testemunha

Declaro que assisti a explicação do Dr. Marcus Vinicius Henriques Brito a paciente, que compreendeu e retirou suas dúvidas, assim como eu, a tudo o que será realizado na pesquisa.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente ou representante legal para participação no presente estudo.

Prof. Dr. Marcus Vinicius Henriques Brito

CRM: 4102 PA

Pesquisador responsável

APÊNDICE C**CARTA DE ACEITE DO ORIENTADOR**

Eu, Marcus Vinicius Henriques Brito, aceito orientar o Trabalho de Conclusão de Curso – T.C.C do curso de medicina da UFPA, intitulado “Análise histopatológica do esôfago de pacientes com refluxo gastroesofágico com manifestações clínicas típicas e atípicas”, que será desenvolvido pela(s) doutoranda(s) Ana Paula Santos Oliveira, Rafaela de Souza Dias e Suziane Corrêa da Silva, comprometendo-me a dedicar o tempo mínimo de 2 (duas) horas semanais para o acompanhamento de cada doutorando sob minha orientação, assim como, de participar da defesa do trabalho como membro convidado, devendo presidir a banca examinadora.

Informo também, ter ciência que a orientação deverá estar de acordo com o manual das orientações para apresentação do TCC (disponível na Secretaria do TCC e na Biblioteca do C.C.S/UFPA) e que, na eventual ocorrência de algum fato que prejudique o processo de orientação, o mesmo deverá ser formalmente comunicado a coordenação do TCC.

Belém, _____ de _____ 2008.

Assinatura

Rubrica

APÊNDICE D**CARTA DE ACEITE DO COORIENTADOR**

Eu, Edvaldo Lima Silveira, aceito coorientar o Trabalho de Conclusão de Curso – T.C.C do curso de medicina da UFPA, intitulado “**Análise histopatológica do esôfago de pacientes com refluxo gastroesofágico com manifestações clínicas típicas e atípicas**” que será desenvolvido pela(s) doutoranda(s) Ana Paula Santos Oliveira, Rafaela de Souza Dias e Suziane Corrêa da Silva, comprometendo-me a dedicar o tempo mínimo de 2 (duas) horas semanais para o acompanhamento de cada doutorando sob minha orientação, assim como, de participar da defesa do trabalho como membro convidado, devendo presidir a banca examinadora.

Informo também, ter ciência que a orientação deverá estar de acordo com o manual das orientações para apresentação do TCC (disponível na Secretaria do TCC e na Biblioteca do C.C.S/UFPA) e que, na eventual ocorrência de algum fato que prejudique o processo de orientação, o mesmo deverá ser formalmente comunicado a coordenação do TCC.

Belém, _____ de _____ 2008.

Assinatura

Rubrica

ANEXO B

Classificação do Refluxo Gastroesofágico (RGE), analisando os parâmetros estabelecidos por Demeester.

- **Refluxo Fisiológico:** RGE que não excede nenhum dos limites fisiológicos estabelecidos no ANEXO B.
- **Refluxo Patológico Diurno:** RGE que excede um ou mais dos limites fisiológicos estabelecidos no ANEXO B, com exceção do parâmetro 4. Ocorre com o paciente em vigília, na posição ortostática, e na maioria das vezes, durante o período diurno.
- **Refluxo Patológico Noturno:** RGE que excede um ou mais dos limites fisiológicos estabelecidos no ANEXO B, com exceção do parâmetro 3. Está presente durante o sono podendo ocorrer também durante a vigília, porém sempre em posição supina e, na maioria das vezes durante o período noturno.
- **Refluxo Patológico Misto:** RGE que excede um ou mais dos limites fisiológicos estabelecidos no ANEXO B, com exceção do parâmetro 4, havendo concomitância do refluxo patológico diurno e refluxo patológico noturno.
- **Esôfago Irritável:** RGE que não excede nenhum dos limites fisiológicos estabelecidos no ANEXO B, no qual há correlação com sintomatologia atípica ou típica em percentual superior a 30%, sendo considerado o refluxo fisiológico sintomático.

ANEXO C

Parâmetros estabelecidos por Demeester et al.

Parâmetros	Limites Fisiológicos
1. N° de episódios de refluxo	<50
2. tempo total de refluxo (')	60' ou < 4,2%
3. % de tempo de refluxo em posição ortostática	90' ou < 6,3%
4. % de tempo de refluxo em posição supina	18' ou < 1,22%
5. N° dos RGE com duração >5'	≤ 3
6. Duração (') do refluxo mais longo	< 9,2'

ANEXO D

Classificação endoscópica de Los Angeles

Grau A: Uma ou mais erosões menores do que 5 mm;

Grau B: Uma ou mais erosões maiores do que 5 mm em sua maior extensão, não contínuas entre os ápices de duas pregas esofágicas;

Grau C: Erosões contínuas (ou convergentes) entre os ápices de pelo menos duas pregas, envolvendo menos do que 75% do órgão;

Grau D: Erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão.