

DRAUSIO JEFERSON DE MORAIS

**AVALIAÇÃO MANOMÉTRICA DE DOENTES
PORTADORES DE DISFAGIA PERSISTENTE APÓS
TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA A DOENÇA DO
REFLUXO GASTROESOFÁGICO**

CAMPINAS

Unicamp

2010

DRAUSIO JEFERSON DE MORAIS

**AVALIAÇÃO MANOMÉTRICA DE DOENTES
PORTADORES DE DISFAGIA PERSISTENTE APÓS
TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA A DOENÇA DO
REFLUXO GASTROESOFÁGICO**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Ciências da Cirurgia, área de concentração Fisiopatologia Cirúrgica

ORIENTADOR: Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo

**CAMPINAS
Unicamp
2010**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Rosana Evangelista Poderoso - CRB-8ª / 6652

M792a

Morais, Drausio Jeferson de
Avaliação manométrica de doentes portadores de disfagia persistente após tratamento cirúrgico para a doença do refluxo gastroesofágico / Drausio Jeferson de Moraes. Campinas, SP: [s.n.], 2010.

Orientador: Nelson Adami Andreollo
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fundoplicatura. 2. Refluxo gastroesofágico. 3. Disfagia.
4. Manometria. I. Andreollo, Nelson Adami. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: Manometric studies of severe postoperative dysphagia after fundoplication

Keywords: • Fundoplication
• Gastroesophageal reflux
• Dysphagia
• Manometry

Titulação: Doutor em Ciências

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Banca examinadora:

Prof^o. Dr^o. Nelson Adami Andreollo

Prof^o. Dr^o. Ary Nasi

Prof^a. Dr^a. Maria Aparecida Coelho de Arruda Henry

Prof^o. Dr^o. Luiz Roberto Lopes

Prof^a. Dr^a. Maria Aparecida Mesquita

Data da defesa: 26-08-2010

Banca Examinadora da Defesa de Doutorado

Drausio Jeferson de Moraes

Orientador: Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo

Membros:

1. Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo -

Nelson Adami Andreollo

2. Prof. Dr. Ary Nasi -

Ary Nasi

3. Profa. Dra. Maria Aparecida Coelho de Arruda Henry -

Maria Aparecida Coelho de Arruda Henry

2. Prof. Dr. Luiz Roberto Lopes -

Luiz Roberto Lopes

3. Profa. Dra. Maria Aparecida Mesquita -

Maria Aparecida Mesquita

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26/08/2010

DEDICATÓRIA

À minha esposa Martha,
companheira de estudo durante a vida acadêmica, e
que na vida familiar sempre apoiou e
incentivou o constante aprimoramento profissional,
dispensando o amor e carinho necessários
para a harmonia estar sempre presente.

Aos meus filhos
Gabriel e Tainá,
estudantes de medicina
que muito me honraram
pela escolha desta profissão,
pela alegria da verdadeira amizade.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

**À minha avó,
meus pais e irmãs,
obrigado.**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo, que durante muitos anos realizou exames de manometria esofágica utilizando o polígrafo Beckman desenvolvendo importantes estudos na área da motilidade do esôfago, mostrando sempre a importância deste método diagnóstico. Por apoiar e incentivar o início de minhas atividades na Manometria Esofágica, cujo convívio em torno de 12 anos no Laboratório de Estudo da Motilidade do Esôfago do GASTROCENTRO-UNICAMP, foi fundamental para o meu desenvolvimento profissional. Agradeço pela amizade surgida nesta convivência, pelas orientações e incentivo constante no desenvolvimento desta pesquisa, pelas críticas e sugestões que foram de grande auxílio na conclusão deste estudo.

Ao Prof. Dr. Nelson Ary Brandalise, estudioso da motilidade esofágica que iniciou os trabalhos sobre motilidade na UNICAMP utilizando para tal naquela época a “Gaiola de Faraday” e cateteres confeccionados manualmente por ele mesmo, abrindo assim o caminho para a utilização deste meio diagnóstico dentro da Universidade. Pelo convívio semanal durante a minha execução dos exames utilizando a Manometria Computadorizada, onde seus questionamentos sempre pertinentes fizeram com que eu buscasse cada vez mais o conhecimento no estudo da motilidade do esôfago.

Ao Prof. Dr. Luiz Roberto Lopes que seguiu os passos dos Profs. Drs. Brandalise e Andreollo, associando a prática cirúrgica à manometria esofágica, pela amizade, confiança e estímulo constante.

Ao Prof. Dr. Ademar Yamanaka, pessoa amiga que está sempre presente estimulando o meu trabalho, e também apoiando a pesquisa dentro da Universidade.

Ao Prof. Dr. José Murilo Robilotta Zeitune, pela amizade surgida nas atividades científicas, e pelo exemplo de dedicação ao ensino médico.

Aos colegas do Serviço de Endoscopia Digestiva do GASTROCENTRO-UNICAMP, Dr. Antonio Franco de Carvalho Jr., Dr. Ciro Garcia Montes, Dr. Fábio Guerrazzi, Dr. Jazon Romilson de Souza Almeida, Dr. José Olympio Meirelles dos Santos, Prof. Dr. Luiz Roberto Lopes e Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo, cuja presteza e clareza nos relatórios dos exames realizados facilitaram o meu trabalho. Pelo convívio feliz e pela amizade mantida nestes anos todos.

Ao Prof. Dr. Ary Nasi, mestre que forneceu-me os primeiros conhecimentos na realização dos exames de manometria esofágica quando do meu treinamento no Laboratório de Investigação da Fisiologia do Esôfago (LIFE) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Agradeço pela amizade surgida nesta convivência, pela humildade na transmissão dos conhecimentos que foram fundamentais na minha formação, e pelo exemplo de dedicação ao ensino médico.

À Dra. Ângela Maria Falcão e ao Dr. Alexandre Cenatti, colegas contemporâneos no treinamento no LIFE-HCFMUSP, pela amizade, pela alegria na nossa convivência e pelos conhecimentos que adquiri com ambos.

Ao Prof. Dr. David L. Wingate (“Director”) e Dr. David F. Evans (“Senior Lecturer”), “Clinical Measurement Unit of the Royal London Hospital” - Universidade de Londres-Inglaterra, pelos conhecimentos fornecidos e pelo tratamento dispensado quando do meu treinamento neste laboratório.

Ao Prof. Dr. Renam Catharina Tinoco, pela valiosa contribuição na minha formação profissional e minha iniciação científica, no último ano de minha graduação médica.

Ao Prof. Dr. Guilherme Eurico Bastos da Cunha (Chefe de Clínica Cirúrgica), Dra. Célia Gouveia de Freitas (Preceptora dos Residentes) e Dr. José Fernando Siqueira (Diretor do Centro de Estudos), pela valiosa amizade até hoje mantida e estímulo que dedicaram durante a minha formação como médico-residente.

Ao Prof. Dr. Agnaldo Zagne e Dr. Albino Brum, clínicos que dominam como poucos a arte do "Controle clínico do paciente Cirúrgico", com os quais muito aprendi e pela amizade adquirida em nosso período de convivência.

Aos colegas de residência médica e formação acadêmica, Waldomiro Barbosa Teixeira, Sérgio Bertolace de Magalhães, Francisco Arthur de Souza Oliveira, José Claudio Carrete e Silva, Walter Pires da Silva, Luiz Carlos Nascimento, Marilton Pereira Araújo e Quintino do Nascimento Cavichini pela grande amizade, pelas muitas horas de estudos passadas juntos, pela alegria contagiante de nossa convivência revivida em cada encontro.

Ao Prof. Dr. José Sílvio Govone do departamento de estatística da Universidade do Estado de São Paulo (UNESP) - Campus de Rio Claro, e ao físico Rodrigo da Silva Rezende, pela inestimável colaboração na análise estatística dos dados.

Aos docentes, médicos, residentes, estagiários e enfermagem do GASTROCENTRO-UNICAMP, pela liberdade de trabalho e auxílio quando necessário, nas etapas desta pesquisa.

RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), tem grande importância na sociedade uma vez que é considerada como a doença mais comum do trato digestivo superior. O entendimento da fisiopatologia dessa doença decorrente dos avanços tecnológicos, o surgimento de novas drogas capazes de diminuir a secreção ácida gástrica em níveis suficientes para levar a cicatrização de lesões esofágicas inflamatórias, o advento da cirurgia videolaparoscópica, contribuíram muito para o alívio dos sintomas dos pacientes e em muitos casos cura das lesões causadas pelo refluxo gastroesofágico. O tratamento cirúrgico por videolaparoscopia constituiu-se no grande avanço da cirurgia nestes últimos anos, sendo que a sua indicação visa buscar a correção das alterações que levam ao surgimento da DRGE e com isso eliminar os sintomas e curar as lesões esofágicas. Um grupo de 41 pacientes que tiveram disfagia persistente após fundoplicatura por videolaparoscopia foi estudado manometricamente, sendo que estes pacientes tinham no mínimo seis meses de cirurgia. A idade destes pacientes variou de 30 a 67 anos, com média de 48 anos. O sexo feminino foi predominante com 65,8%. Após criteriosa avaliação clínica, estes pacientes foram submetidos a exame radiológico contrastado do esôfago, endoscopia digestiva e manometria esofágica. Todos os pacientes tiveram cura da esofagite e apenas dois tinham um segmento curto de epitélio de Barrett. Outro grupo de pacientes, também submetidos a fundoplicatura à Nissen por videolaparoscopia, também com mais de 6 meses de cirurgia, mas sem disfagia tiveram a mesma avaliação. Este grupo também tinha distribuição etária e de sexo, semelhantes aos pacientes disfágicos. O grupo assintomático também mostrou no exame endoscópico, melhora total da esofagite.

Os pacientes com disfagia mostraram alteração radiológica apenas em seis dos 41 analisados. O estudo manométrico deste grupo revelou alteração manométrica do corpo esofágico em 21 pacientes e com significância estatística em comparação com o grupo assintomático. Também os pacientes disfágicos, tiveram níveis de pressão residual em níveis mais elevados que o grupo controle, também em níveis significativamente maiores. A análise comparativa entre os pacientes assintomáticos e o grupo com disfagia permitiu concluir que,

as alterações manométricas do corpo esofágico bem como a pressão residual contribuíram para a persistência da disfagia. Também, que a manometria esofágica no pré-operatório poderia contribuir para uma melhor avaliação destes pacientes, auxiliando na melhor conduta terapêutica. Também, que a manometria na avaliação dos pacientes disfágicos foi fundamental no entendimento das alterações que poderiam estar levando à este sintoma bem como a melhor conduta a ser tomada frente à esta alteração.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is of great importance to society as it is considered to be the most common disease of the upper digestive tract. Understanding of the physiopathology of this disease as a result of advances in technology, the appearance of new drugs capable of reducing gastric acid secretions to levels low enough to enable healing of inflammatory esophageal lesions, the advent of videolaparoscopic surgery, have all contributed extensively to relieving the symptoms of patients and in many cases curing the lesions caused by gastroesophageal reflux. Surgical treatment by videolaparoscopic has been the major advance in surgery in the last few years, and its use seeks to correct the alterations that lead to the appearance of GERD, therefore eliminating the symptoms and curing esophageal lesions. A group of 41 patients that suffered from persistent dysphagia after undergoing fundoplication by videolaparoscopic was manometrically studied, the patients having undergone surgery at least 6 months previously. The patients' ages ranged from 30 to 67 years, the average being 48 years. The female sex was predominant with 27 patients, the rest being masculine. After critical clinical diagnosis these patients were submitted to a contrasted radiological exam of the esophagus, digestive endoscopy and oesophageal manometry. All of the patients were cured of esophagitis and only 2 of them had a short segment of Barretts epithelium. Another group of patients also submitted to surgical treatment by videolaparoscopic Nissen technique, again having undergone surgery at least 6months previously, but without dysphagia received the same diagnosis. This group had a similar age and sex spread to the group of patients with disphagia. This asymptomatic group also showed healing of the erosive esophagitis in the endoscopic exam.

The patients with dysphagia showed radiological alteration in only 6 of the 41 people analysed. The manometric study of this group revealed motor disorders of the esophageal body in 21 patients and with statistical relevance in comparison with the asymptomatic group. Also, the patients with dysphagia had residual pressure levels in more elevated levels than the control group, also in significantly greater levels. The comparative analysis between the asymptomatic patients and the group with dysphagia led to the conclusion that the manometric alterations of

the esophageal body as well as the residual pressure contributed towards the persistence of the dysphagia. Also that the preoperative esophageal manometry could contribute towards a better diagnosis of these patients, helping with a better therapeutic approach. Also, that esophageal manometry in the diagnosis of patients with dysphagia was fundamental in the understanding of alterations that could be leading to this symptom as well as a better approach to be adopted in the face of these alterations.

LISTA DE ABREVIATURAS

DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EIE	Esfíncter Inferior do Esôfago
ESE	Esfíncter Superior do Esôfago
VIP	Peptídeo Intestinal Vasoativo
NOS	Sistema do Óxido Nítrico
REEIE	Relaxamento transitório do esfíncter inferior do esôfago
RGE	Refluxo Gastroesofágico
EDE	Espasmo Difuso do Esôfago
EQN	Esôfago em Quebra-Nozes
EIEH	Esfíncter Inferior do Esôfago Hipertensivo
MEI	Motilidade Esofágica Ineficaz
VDL	Videolaparoscopia
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
PEM	Pressão Expiratória Máxima
PRM	Pressão Respiratória Média
PR	Pressão Residual
IBP	Inibidor de Bomba Protônica

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Análise do EIE - doentes com disfagia e nos controles.....	90
Tabela 2 Mostra as variações dos valores da PR de doentes com disfagia.....	91
Tabela 3 Mostra o peristaltismo esofágico doentes disfágicos e controle.....	94
Tabela 4 Doentes com disfagia e peristaltismo normal, mas com PR elevada.....	94
Tabela 5 Pacientes portadores de MEI - Análise do EIE.....	95
Tabela 6 Pacientes portadores de acalasia - Análise do EIE.....	95
Tabela 7 Pacientes portadores de EDE - Análise do EIE.....	95
Tabela 8 Pacientes portadores de EQN - Análise do EIE.....	96

	Pág.
Figura 1 Manometria acalasia - aperistalse do corpo do esôfago.....	59
Figura 2 Manometria normal.....	59
Figura 3 Manometria EDE.....	61
Figura 4 Manometria EDE.....	62
Figura 5 Manometria EQN.....	65
Figura 6 Manometria EIEH.....	66
Figura 7 Manometria MEI.....	70
Figura 8 Manometria normal.....	71
Figura 9 Variante de medida PRM, medindo-se o tônus do EIE no ponto médio entre a inspiração e a expiração no segmento de maior pressão.....	82
Figura 10 Variante de medida PEM, medindo-se o tônus do EIE no ponto expiratório do segmento de maior pressão.....	83
Figura 11 Avaliação manométrica do EIE em paciente com acalasia, onde vemos que após administração de água não há relaxamento do esfíncter, havendo uma elevada pressão residual.....	83
Figura 12 Duas representações gráficas mostrando o relaxamento do EIE antes e depois de uma funduplicatura. Na primeira, vemos que após administração de água o EIE tem um completo relaxamento com pressão residual atingindo o valor zero. Já na segunda, vemos um relaxamento incompleto do EIE com pressão residual em torno de 10 mmHg.....	84

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1 Variação da pressão para cada variável nos pacientes controle e com disfagia.....	92
Gráfico 2 Variação do comprimento do EIE para os pacientes controle e com disfagia.....	93
Gráfico 3 Distribuição do peristaltismo em pacientes com disfagia.....	96

	Pág.
RESUMO	xv
ABSTRACT	xix
1- INTRODUÇÃO	37
1.1- Considerações gerais	39
1.2- Peristalse do esôfago	40
1.3- Esôfago	41
1.4- Esfíncter inferior do esôfago	45
1.5- Crura diafragmática	49
1.6- Refluxo gastroesofágico	50
1.7- Distúrbios da motilidade esofágica	56
1.7.1- Acalasia.....	56
1.7.2- Espasmo difuso do esôfago.....	60
1.7.3- Esôfago em quebra-nozes.....	62
1.7.4- Esfíncter inferior do esôfago hipertensivo.....	65
1.7.5- Esôfago hipocontrátil.....	66
1.7.6- Distúrbios inespecíficos da motilidade esofágica.....	71

2- OBJETIVO.....	73
3- MATERIAL E MÉTODOS.....	77
3.1- Casuística.....	79
3.2- Método.....	80
3.2.1- Endoscopia digestiva alta.....	80
3.2.2- Manometria esofágica.....	80
3.2.3- Exame radiológico.....	84
3.2.4- Análise estatística.....	85
4- RESULTADOS.....	87
4.1- Endoscopia digestiva.....	89
4.2- Exame radiológico.....	89
4.3- Manometria esofágica.....	90
4.3.1- Esfíncter inferior do esôfago.....	90
4.3.2- Corpo do esôfago.....	93
5- DISCUSSÃO.....	97
5.1- Doença do refluxo gastroesofágico.....	99
5.2- Casuística.....	105
5.2.1- Pacientes.....	105
5.2.2- Avaliação endoscópica pré-operatória.....	106

5.2.3- Avaliação endoscópica pós-operatória.....	107
5.2.4- Avaliação radiológica.....	108
5.2.5- Avaliação manométrica.....	109
5.2.6- Considerações finais.....	119
6- CONCLUSÃO.....	123
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	127
8- ANEXOS.....	157

1- INTRODUÇÃO

1.1- Considerações gerais

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é considerada como a doença mais comum do trato digestivo superior na população ocidental (DeMeester, Johnson, Joseph et al., 1976), sendo considerado como seu tratamento definitivo a cirurgia, uma vez que esta restaura a competência do esfíncter inferior do esôfago (EIE) e da cárdia (Dallegmagne, Weerts JM, Jehaes, 1991), por meio da realização de uma válvula anti-refluxo, utilizando-se o fundo gástrico ao redor do esôfago abdominal. O principal efeito deste tratamento é um aumento significativo da pressão ao nível do EIE (Pursnani, Sataloff, Zayas F et al., 1997), associado com a redução do número de relaxamentos transitórios deste esfíncter (Collet, Cadière, 1995).

A alteração funcional do EIE é considerada como o fator etiológico mais importante no desencadeamento da DRGE (Dent, 1987, Dent, Holloway, 1996, Dodds, Dent, Hogan et al., 1982). A maioria dos pacientes com DRGE, tem como o relaxamento espontâneo do EIE a causa mais frequente desta doença (Dent, Dodds, Friedman et al., 1980). Há também de se considerar as alterações da motilidade do corpo do esôfago, uma vez que em torno de 50% dos pacientes com sintomas intensos de RGE têm alterações na motilidade esofágica (Gill, Bowes, Murphy, Kingma, 1986, Kahrilas, Dodds, Hogan et al., 1986). Mas ainda existe muita controvérsia sobre este tema, não sabendo se a alteração da motilidade do esôfago é causa ou consequência da DRGE (Bremmer, DeMeester, Crookes et al., 1994). A função adequada do peristaltismo esofágico é importante na prevenção da esofagite péptica, uma vez que o peristaltismo remove o refluxo ácido enquanto a saliva tende a neutralizá-lo (Castell, Gideon, Castell, 1993, Kahrilas, Dodds, Hogan, 1988).

O tratamento cirúrgico por videolaparoscopia constituiu-se no grande avanço da cirurgia nestes últimos anos, por permitir a realização da cirurgia com total reprodução do método consagrado na cirurgia aberta (Pessaux, Arnaud, Ghavani et al., 2002). Alguns pacientes desenvolvem disfagia no pós-operatório, o que é relativamente comum no pós-operatório imediato, que na maioria das vezes

desaparece até a sexta semana de pós-operatório (Kamolz, Bammer, Pointner, 2000). Entretanto, um pequeno número de pacientes persiste com disfagia no pós-operatório impedindo-os de alimentarem-se normalmente.

1.2- Peristalse do esôfago

A peristalse primária é aquela que é iniciada pela deglutição, enquanto a secundária pode ser iniciada em qualquer parte do esôfago em resposta a sua distensão luminal (Meltzer, 1899, Meltzer, 1907). A onda peristáltica é produzida pela contração do músculo esofágico. As características desta onda variam de acordo com o segmento do esôfago analisado (Richter, Wu, Johns, 1987). O segmento esofágico de músculo liso é capaz de originar a peristalse secundária mesmo no caso de desnervação extrínseca (Burgess, Schlegel, Ellis, 1972, Cannon, 1907, Diamant, Sharkawy, 1977, Jurica, 1926), provando que em determinadas circunstâncias a peristalse é um processo intramural.

A amplitude (força) de uma onda peristáltica determina um completo transporte do bolus sem deixar nenhum resíduo para trás. Entretanto, ondas fracas de baixa amplitude podem deixar algum resíduo para trás. O resíduo deixado por uma onda primária ineficaz é removido então pela onda esofágica secundária (Goyal, Prasad, Chabg, 2004). Experimentalmente, a peristalse secundária é deflagrada pela distensão transitória de um balão seguido do seu esvaziamento, posicionado ao longo de diferentes segmentos do esôfago (Broussard, Lyn, Wiedner et al., 1998). A distensão do esôfago pode também originar uma onda primária. A contração não peristáltica é incapaz de conduzir o bolus através do esôfago, permanecendo este nos segmentos esofágicos.

Outra propriedade do peristaltismo é o mecanismo da inibição da deglutição. Uma segunda deglutição, iniciada enquanto uma contração peristáltica está ainda progredindo na musculatura estriada do esôfago, causa uma rápida e completa inibição da contração induzida pela primeira deglutição (Hellemans,

Vantrappen, Janssens, 1974). Durante o período de rápidas e sucessivas deglutições, a atividade esofágica é inibida e somente a última deglutição da série de deglutições está associada com a contração peristáltica esofágica (Ask, Tibbling, 1980, Meyer, Castell, 1981). A inibição da deglutição é de crucial importância para a passagem do alimento deglutido através do esôfago, e a falha neste mecanismo está associada a distúrbios da motilidade do esôfago (Sifrim, Janssens, Vantrappen, 1992).

1.3- Esôfago

O corpo do esôfago é um tubo oco que se estende desde o esfínter superior do esôfago (ESE), ao nível da 5^a-6^a vértebra cervical, até a junção gastroesofágica, localizada normalmente ao nível do hiato diafragmático, na altura da 10^a vértebra torácica. Tem, portanto, um pequeno trajeto cervical, sendo que o esôfago cervical humano é composto internamente de musculatura estriada disposta circularmente e outra camada externa disposta longitudinalmente (Goyal, Prasad, Chabg, 2004). Aproximadamente 4cm do esôfago proximal é constituído por músculo estriado (Meyer, Castell, 1981, Vantrappen, Hellemans, 1974, Meyer, Austin, Brady et al., 1986). Musculatura lisa e estriada estão presentes em proporções iguais a partir deste ponto, e compondo um segmento entre 4 a 8cm. Esta composição de músculo estriado e liso estende até 10 a 13cm da borda inferior do cricofaríngeo. A partir deste ponto, há apenas musculatura lisa, então a metade distal do esôfago é inteiramente composta por músculo liso em ambas camadas circular e longitudinal (Goyal, Prasad, Chabg, 2004).

Grande parte da coordenação da função esofágica depende de uma complexa e rica inervação. A informação sobre a situação (conteúdo e composição) na luz esofágica deve integrar-se com padrões de respostas reflexas, fundamentalmente motora, pré-estabelecidas e automáticas, que levam a condução de todo o bolus através do esôfago (Diaz-Rubio, 1996).

Os estímulos esofágicos são reconhecidos por receptores situados na parede esofágica. Embora existam vários receptores, os mecanorreceptores são os mais estudados. Os mecanorreceptores vagais, localizam-se provavelmente na mucosa e respondem a volumes de distensão fisiológica. Os mecanorreceptores espinhais, localizam-se na camada muscular e provavelmente transmitam a maior parte das informações “nociperceptiva” (Nguyen, Castell, 1994). A existência de quimio-receptores, junto a mecanorreceptores, são o ponto de origem do reflexo esôfago-salivar. Este reflexo é desencadeado pela presença de ácido no esôfago, que é dependente do volume presente que induz a um aumento do volume de saliva, bem como da sua viscosidade e seu pH (Namiot, Rourk, Piascik et al., 1994).

A transmissão ao sistema nervoso central da informação dos receptores esofágicos realiza-se através do sistema simpático (cadeia ganglionar torácica) e do sistema parassimpático (nervo vago), sendo este último quantitativamente mais importante. As fibras aferentes simpáticas chegam à cadeia torácica, de onde alcançam a medula espinhal. As fibras vagais, têm um núcleo neuronal no gânglio vagal inferior (Collman, Tremblay, Diamant, 1992). As fibras aferentes vagais, têm suas sinapses no núcleo do trato solitário. Os neurônios do subnúcleo central do núcleo do trato solitário são pré-motores e realizam sinapses diretamente nos neurônios motores do núcleo ambíguo. As conexões para o esôfago superior e inferior se sobrepõem consideravelmente, sugerindo uma integração da função e constituindo o centro da deglutição (Barrett, Bao, Miselis, Altschuler, 1994).

As fibras eferentes motoras centrais são conduzidas para o esôfago pelo nervo vago. As fibras destinadas à musculatura estriada são fibras somáticas colinérgicas que terminam na placa neuromuscular, atuando através de receptores nicotínicos. As fibras destinadas à musculatura lisa também são colinérgicas, mas a diferença em relação às anteriores é que terminam em plexos neuronais intrínsecos do esôfago, atuando mediante receptores nicotínicos ou muscarínicos M1 (Diaz-Rubio, 1996).

A inervação intrínseca do esôfago está constituída por plexos nervosos (plexos de Auerbach e Meissner). Estes plexos são constituídos por duas redes neuronais distintas: uma excitatória, do tipo colinérgico, responsável pela contração do músculo, e outra inibitória, do tipo nitinérgico (mediada pelo ácido nítrico), responsável pelo relaxamento do músculo (Diaz-Rubio, 1996).

Em todo o esôfago há uma rede neural intramural, chamada de plexo mioentérico, localizada entre a camada muscular longitudinal e a circular. Como a função do plexo mioentérico em relação à musculatura estriada ainda não está bem estabelecida, as considerações a seguir pertencem somente à musculatura lisa do esôfago. O esôfago torácico em humanos é composto principalmente de fibras de músculo liso que recebe inervação de neurônios pré-ganglionares no núcleo motor dorsal via nervo vago (Collman, Tremblay, Diamant, 1992). Estas fibras então se dividem para formar o plexo esofágico e finalmente penetrar no esôfago em diferentes níveis. As fibras pré-ganglionares se espalham dentro da parede do esôfago por muitos centímetros antes de alcançar os neurônios pós-ganglionares no plexo intramural. A musculatura lisa do esôfago também recebe inervação simpática oriunda de segmentos espinhais de T1 a T10. A maioria das fibras para o esôfago distal, são carregadas por nervos esplâncnicos até o gânglio celíaco onde realizam sinapses com neurônios pós-ganglionares (Baumgarten, Lange, 1969).

Os nervos intramurais são capazes de gerar uma contração esofágica, como foi evidenciado pela persistência da peristalse secundária no esôfago desprovido de inervação vagal. Embora a relação entre morfologia e função do plexo nervoso não estar ainda bem determinada, aparentemente existem dois tipos principais de neurônios efetores no plexo mioentérico esofágico (Castell; Dalton; Castell, 1990). Neurônios excitatórios, que regulam a contração de ambos músculos longitudinal e circular via muscarínica M2, ou M3 receptores (Gilbert, Dodds, 1986, Goyal, 1989). Neurônios inibitórios atuam predominantemente na camada de músculo circular através de neurotransmissores não-adrenérgicos e não-colinérgicos (Christ, Gidda, Goyal,

1984). A excitação colinérgica dos neurônios excitatórios é nicotínica, enquanto a do neurônio inibitório é muscarínica (M1). Ambos os tipos de neurônios inervam a musculatura lisa do corpo como do EIE.

Os gânglios neurais intramurais do esôfago, como em outras partes do tubo digestivo, estão localizados em plexos mioentéricos e submucosos. No esôfago, os neurônios intramurais estão presentes em menor número e mais desordenados que em outras áreas do tubo digestivo (Christensen, Robinson, 1982, Sengupta, Paterson, Goyal, 1987). Os neurônios esofágicos contêm muitos diferentes marcadores químicos peptídeos e não peptídeos (Singaram, Sengupta, Sweet et al., 1994, Seelig, Doody, Brainard et al., 1984, Singram, Sengupta, Sugarbaker, 1991, Wattchow, Furness, Costa, 1988). Entretanto, existem dois tipos de neurônios motores: aqueles mediados pelo ácido nítrico e o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), e aqueles mediados pela substância P e acetilcolintransferase.

A neurofisiologia da peristalse primária e outras atividades motoras no segmento de músculo liso do esôfago é bastante complicada. Entretanto, está claro, que a deglutição induzindo a peristalse primária na musculatura lisa esofágica é também dependente da ativação do centro da deglutição e da via vagal para o esôfago, porque a vagotomia cervical abole a peristalse primária no esôfago (Meyer, Castell, 1981, Reynolds, Sharkawy, Diamant, 1984, Ryan, Snape, Cohen, 1977, Tieffenbach, Roman, 1972). Recentes estudos sugerem que ambas vias de inibição não-colinérgica e excitação sequencial colinérgica, estão envolvidas no peristaltismo do esôfago (Diamant, Sharkawy, 1977).

Evidências de que ambas vias periféricas colinérgica e não-colinérgica participam na peristalse do esôfago, foram primeiramente fornecidas por Dodds e cols. (Dodds, Christensen, Dent et al., 1978), que mostraram que dependendo da intensidade do estímulo usado, a estimulação vagal eferente pode desencadear ambas contrações colinérgicas ou não-colinérgicas na musculatura circular do esôfago, evidenciando uma sensibilidade a atropina. Eles também demonstraram que com uma longa sucessão de estimulação vagal, a contração colinérgica

ocorre no início do estímulo e a não-colinérgica no final. Estudos recentes têm demonstrado que contração não colinérgica são bloqueadas por inibidores químicos da enzima do sistema do óxido nítrico (NOS) (Conklin, Du, Murray et al., 1993, Murray, Du, Ledlow, 1991, Yamato, Spechler, Goyal, 1992).

Agonistas muscarínicos como a atropina suprimem a amplitude da contração esofágica e prolonga a latência da contração no músculo liso, mas não tem efeito na musculatura estriada. Este efeito é mais marcante na porção proximal do esôfago do que na distal (Dodds, Christensen, Dent, 1979, Yamato, Saha, Goyal, 1992). Bloqueadores químicos de NOS reduzem a latência da contração, particularmente nas porções mais distais do esôfago (Goyal, 1989; Xue, Valdez, Coleman et al., 1996). A combinação de atropina e bloqueadores de NOS eliminam a contração peristáltica. A peristalse esofágica também é afetada por agentes que atuam centralmente nas sinapses neuronais dos neurônios esofágicos e diretamente no músculo liso.

Estas considerações feitas referem-se a musculatura circular do esôfago, mas, a musculatura longitudinal do esôfago também desempenha importante papel em várias atividades reflexas (Kahrilas, Wu, Lin et al., 1995). A deglutição causa uma sequencial ativação do segmento de musculatura longitudinal e está associada com a inibição e excitação, como observado na musculatura circular.

1.4- Esfíncter inferior do esôfago (EIE)

Os estudos realizados por Fyke e colaboradores em 1956 (Fyke, Code, Schlegel, 1956), foram os primeiros a evidenciar a presença de um segmento na transição esofagogástrica com pressão elevada e que relaxava com as deglutições. Outros estudos desenvolvidos nos anos seguintes por Atkinson e colaboradores em 1957 (Atkinson, Kramer, Wyman, Ingelfinger, 1957), e Meiss e colaboradores em 1958 (Meiss, Grindlay, Ellis, 1958) confirmaram a presença desta região de alta pressão.

A dissecação longitudinal da junção esofagogástrica levou a um número de investigadores a concluir que um esfíncter anatômico estava presente nesta região (Byrnes, Pisko-Dubienski, 1963, Oglesby, 1975, Lerche, 1950). Entretanto, outros estudiosos, sugeriram que tal espessamento muscular não existia (Mann, Greenwood, Ellis, 1964, Bombeck, Dillard, Nyhus, 1966). Peters em 1955 (Peters, 1955), em 2000 dissecações não demonstrou um esfíncter anatômico ao nível da junção esofagogástrica. Esta polêmica questão se prolongou por longo período, até que estudos mais recentes desenvolvidos por Liebermann-Meffert e colaboradores em 1979 (Liebermann-Meffert, Algöwer, Schmid, Blum, 1979), após estudo de dissecação da região para medir o espessamento muscular e definir a arquitetura muscular da junção esofagogástrica, utilizando para ambos a fixação em bloco e um novo método de preparação de espécimes de fibras desidratadas, descreveram com detalhes o espessamento muscular desta região. Foi identificado como sendo formado por fibras musculares espessadas, que adotam uma disposição espiral formando elipses semicirculares, algumas das quais se mesclam com fibras da camada oblíqua do estômago. Apresenta também, assimetria radial em sua porção abdominal com pressão mais alta em sua face posterior esquerda, devido ao pilar esquerdo do diafragma e pela angulação da porção inferior do esôfago. Esta assimetria pressórica radial foi encontrada em estudos manométricos realizados em animais (Preiksaits, Tremblay, Diamant, 1994) e em humanos (Stein, Korn, Liebermann-Meffert, 1995).

A atividade funcional do EIE é regulada por fatores miogênicos, neurogênicos e hormonais. A pressão basal do EIE é devida ao tônus miogênico que é normalmente modulado por influência excitatória e inibitória neurohormonal. O que distingue o músculo do esfíncter é a sua propensão em manter um tônus de contração (Christensen, Conklin, Freeman, 1973). Esta característica distingue o EIE do corpo do esôfago. O mecanismo celular envolvendo a manutenção do tônus do EIE não está totalmente conhecido, mas estudos mostram propriedades específicas e intrínsecas da musculatura lisa dessa região. Um reduzido potencial de repouso da membrana celular (Zaninotto, DeMeester, Schwitzer, Johanson et al., 1988), aumento da permeabilidade passiva ao potássio (Brazer, Borislow,

Liddle et al., 1990) e aumento da concentração citoplasmática de cálcio (Dodds, Miller, Hogan et al., 1990), foram encontrados nas células dessa musculatura.

Os fatores miogênicos que atuam mantendo o tônus basal do esfíncter são cálcio dependentes uma vez que os antagonistas do cálcio diminuem a sua pressão basal. Estudos têm demonstrado que o músculo do esfíncter tem maior concentração intracelular de cálcio que músculos não esfíncterianos (Biancani, Goyal, Philips et al., 1973, Kang, Lee, Lee et al., 2001). Há adicionalmente, participação de estímulos excitatórios vagais (acetilcolina) e estímulos inibitórios não-adrenérgicos, não-colinérgicos, provavelmente mediados pelo óxido nítrico. Atividade neural excitatória e inibitória sobre o tônus muscular do esfíncter pode influenciar a sua pressão de repouso. Entretanto, o maior componente da pressão basal do esfíncter não é devido a tonicidade oriunda da atividade neural excitatória (Goyal; Rattan, 1976). Os fatores neurogênicos não são todos bem conhecidos, mas parecem ser menos importante na manutenção da pressão basal. A ação do nervo vago sobre o EIE já foi demonstrada em estudos feito por pesquisadores anteriormente (Betarello, Tuttle, Grossman, 1968, Skinner, Camp, 1968, Andreollo, Brandalise, Leonardi, 1990, Preiksaitis, Tremblay, Diamant, 1994).

O relaxamento do EIE inicia no começo da deglutição, iniciando menos de 2 segundos após engolir. Ao mesmo tempo, em que a contração peristáltica oral leva o bolus engolido ao esôfago cervical. O EIE normalmente relaxa para uma pressão igual ou próxima da pressão intragástrica. Quando repetidas deglutições são feitas seguidamente, como bebendo rapidamente, o EIE se mantém relaxado e retorna ao seu tônus basal após a última deglutição (Code, Schegel, 1968). O relaxamento do EIE associado com a peristalse primária, bem como o relaxamento isolado do EIE devido a estimulação da faringe ou do nervo superior laríngeo, é mediado por fibras aferentes dos nervos vagos e abolida pela secção vagal cervical bilateral (Reynolds, Sharkawy, Diamant, 1984, Ryan, Snape, Cohen, 1977).

A distensão de um dos dois músculos esofágicos, estriado ou liso, produz um relaxamento reflexo do EIE que está associado com a peristalse secundária no corpo do esôfago. O relaxamento do esfíncter ocorrido devido à distensão do segmento de músculo estriado é mediado pelo sistema nervoso central (SNC) e abolido pela vagotomia cervical, enquanto o relaxamento devido a distensão do segmento composto por musculatura lisa é mediado por nervos intramurais sendo mantido após a vagotomia bilateral. Entretanto, estudos têm demonstrado que o nervo vago pode exercer uma influência facilitando o relaxamento do EIE influenciado pela distensão do segmento de musculatura lisa através da insuflação de balão (Paterson, Rattan, Goyal, 1988).

Os estudos sobre os fatores reguladores do EIE, são diversos e demonstram que os efeitos dos sistemas parassimpático e neuroendócrino agem em conjunto relaxando (neurotensina) ou aumentando seu tônus (motilina, gastrina), mas não há como se afirmar até o momento se a ação destas substâncias é fisiológica (Domschke, Lux, Mitznegg, Rösch et al., 1976, Meissner, Bowes, Zwick, Daniel, 1976, Behar, Biancani, 1977, Henderson, Lidgard, Osborne et al., 1978, Theodorsson-Norheim, Thor, Rosell, 1983, Braser, Borislow, Liddle, 1990, Perdakis, Wilson, Hinder et al., 1994, Mittal, Holloway, Penagini et al., 1995).

Excluindo-se a peristalse primária e secundária, o relaxamento do EIE também ocorre durante o vômito, eructação, a força para vomitar e ruminação (Code, Schlegel, 1968, Vantrappen, Hellemans, 1974, McNally, Chisolm, Morel, 1990, Smith, Brizzee, 1960). Durante a eructação e vômito, não há contração esofágica associada com o relaxamento do EIE (Wyman, Dent, Heddle et al., 1990). Na ruminação, o relaxamento do EIE está associado com peristalse reversa. Em um estudo realizado por Dent et al., (Dent, Dodds, Friedman et al., 1980) utilizando manometria de 24h, observaram que voluntários sadios exibiam episódios de refluxo que não estavam associados a deglutição, e foram chamados de relaxamentos transitórios do EIE (REEIE). Estes relaxamentos transitórios causam um significativo número de episódios de refluxo em indivíduos normais bem como em pacientes com esofagite de refluxo. Estes REEIE, são quedas

abruptas da pressão do EIE até o nível da pressão intra-gástrica, tendo duração maior que os induzidos pela deglutição, podendo durar de 10 a 45 segundos (Mittal, McCallum, 1987, Facchini, Chiao, Noga, Kahrilas, 1995, Holloway, Penagini, 1995).

O REEIE é frequentemente associado com o refluxo de gás, sendo um componente da eructação. Entretanto, nem todos os REEIE são acompanhados de episódios de refluxo. O REEIE é mediado por um reflexo vagal, e é facilitado pela distensão gástrica com gás ou após as refeições (Mittal, Holloway, Penagini et al., 1995, Mittal, Stewart, Schirmer, 1992). Há fortes evidências sugerindo que o óxido nítrico é o maior neurotransmissor inibitório do relaxamento induzido pela deglutição, distensão do esôfago ou REEIE (Mittal, Holloway, Penagini et al., 1995, Conklin, Du, Murray et al., 1993, Yamato, Spechler, Goyal, 1992, Tottrup, Knudsen, Gregersen, 1991, Paterson, Anderson, Anand, 1992). Há também evidências da participação do VIP na neurotransmissão inibitória (Goyal, Rattan, Said, 1980, Szewczak, Behar, Billett et al., 1990).

1.5- Crura diafragmática

A crura diafragmática é composta de músculo estriado e recebe inervação motora excitatória através do nervo frênico, similar ao diafragma costal. Sua atividade reflexa inibitória pode ser mediada pela inibição seletiva do neurônio motor inferior no tronco cerebral, durante tais reflexos. A vagotomia abole o reflexo inibitório da crura diafragmática, indicando a participação do nervo vago neste reflexo (De Troyer, Rosso, 1982). Recentes estudos têm demonstrado que terminações motoras do músculo estriado da crura são inervadas por fibras nitrérgicas. Recentemente foi demonstrado que o óxido nítrico suprime o potencial excitatório nas terminações ao nível da crura (Mittal, Balaban, 1997).

Estudos manométricos da pressão do EIE são caracterizados por um aumento pressórico à inspiração como resultado da contração inspiratória da crura diafragmática envolta do EIE (Mittal, Balaban, 1997, Boyle, Altschuler, Nixon

et al., 1985). Mittal et al., (Mittal, Balaban, 1997, Mittal, Rochester, McCallum, 1988) e outros estudos (Boyle, Altschuler, Nixon et al., 1985, Klein, Parkman, Dempsey, 1993) têm demonstrado evidências sugerindo que o hiato esofágico atua externamente no EIE. A crura diafragmática atua independentemente do diafragma costal. Por exemplo, durante o vômito e eructação, quando o diafragma costal exibe um registro de atividade elétrica em estado de contração, a crura diafragmática está inativa, consistente com o estado de relaxamento (Titchen, 1979). Similarmente, durante a distensão do esôfago, a crura diafragmática se torna inativa enquanto o diafragma costal está contraindo. Estas observações indicam que a crura diafragmática relaxa durante o reflexo de relaxamento do músculo liso do EIE (Altschuler, Boyle, Nixon et al., 1985). A crura diafragmática também é inibida durante outras atividades que causam o relaxamento do EIE, como a deglutição.

Nas contrações da crura diafragmática está envolvido apenas o incremento pressórico decorrente da inspiração, e ao contrário, a medida do fim da pressão expiratória reflete a pressão intrínseca do EIE (Mittal, Balaban, 1997, Boyle, Altschuler, Nixon et al., 1985).

1.6- Refluxo gastroesofágico

O RGE fisiológico ocorre geralmente no período pós-prandial e não causa dano à mucosa estando presente na maioria dos indivíduos, podendo ser sintomático ou assintomático (DeMeester, Johnson, 1976, DeMeester, Johnson, Joseph et al., 1976, Hunter, 1993). O refluxo gastroesofágico ocorre quando o conteúdo gástrico ou gastroduodenal reflui para o esôfago. Este refluxo pode ser fisiológico ou patológico, sendo que o refluxo patológico ocorre em qualquer período, sendo o noturno mais grave (Wesdorp, 1986). A pressão intra-abdominal é maior que a torácica havendo assim, um gradiente de pressão que naturalmente poderia levar o conteúdo gástrico para dentro do esôfago. Mas, existe uma barreira impedindo este movimento, conhecida como barreira anti-refluxo.

Embora essa barreira tenha vários componentes (Betarello, Pinotti, 1962, Sicular, Cohen, Zimmerman, Kark, 1967, Gama-Rodrigues, 1974, Radmark, Petterson, 1989, Carvalho, Donahue, Nyhus, 1990), há um consenso que o EIE é um importante fator no mecanismo de contenção do RGE (Laitinen, Larmi, 1981, Stein, Korn, Liebermann-Meffert, 1995).

Sabe-se atualmente que a DRGE é multifatorial, sendo desencadeada pelos agentes agressores do conteúdo gástrico que refluem para o esôfago, por uma falha da barreira anti-refluxo constituída por mecanismos de defesa anatômicos e fisiológicos. Os elementos anatômicos são o ângulo de Hiss (entrada oblíqua do esôfago no estômago), a roseta da mucosa gástrica no nível da cárdia, que serve como válvula, a membrana frenoesofágica, que fixa a transição esôfago-gástrica no abdome, a crura diafragmática com a ação do pilar direito do diafragma com seus braços que se fecham durante a respiração, e as fibras arciformes junto a TEG, fazendo uma gravata ao redor do ângulo de Hiss (Lopes, 1991).

Os mecanismos fisiológicos são representados, pela pressão do esfíncter inferior do esôfago (EIE), pelo fator de clareamento esofágico, pela resistência da mucosa esofágica e tempo de esvaziamento gástrico (Pinotti, Zilberstein, Pollara, Ceconello, 1983). Embora o retardo do esvaziamento gástrico possa contribuir para a ocorrência de RGE, o seu estudo não é fácil uma vez que diferenças no método de estudo utilizado poderiam explicar as controvérsias na literatura sobre este tema (Hirata et al., 2007). O esvaziamento gástrico é um processo fisiológico complexo de transferência do alimento do estômago para o duodeno, cujos mecanismos não estão devidamente esclarecidos. A cintilografia, utilizando refeições acrescidas de radiofármacos, é o exame mais utilizado para o estudo do esvaziamento gástrico (Hirata, Mesquita et al., 2007). Pacientes com ansiedade frequentemente relatam sintomas dispépticos, e no estudo desenvolvido por Lorena et al., (Lorena et al., 2004) a análise do tempo de esvaziamento gástrico nestes pacientes era maior que no grupo controle.

Havendo comprometimento da barreira anti-refluxo, ocorre o refluxo podendo levar à lesão da mucosa esofágica. O grau da lesão também está relacionado com a característica do conteúdo refluído (Gatzinsky, Bergh, 1979, Gatzinsky, Bergh, Axelsonhof, 1979, Wesdorp, 1986).

O EIE relaxa após a deglutição e se contrai após a passagem da onda esofagiana. A sua pressão de repouso baixa pode propiciar o refluxo, sendo que em caso de hipotonia acentuada há necessidade de manutenção do tratamento clínico por um longo período de tempo (Lieberman, 1987, Kuster, Ros, Toledo-Pimentel et al., 1994, Cardiot, Bruhat, Rigaud et al., 1997). DeMeester et al., (DeMeester, Wernly, Bryant et al., 1979, Petterson, Bombeck, Nyhus, 1980), demonstraram ser a pressão basal do EIE e a extensão do esôfago abdominal os principais fatores envolvidos na contenção do RGE.

Em um estudo desenvolvido por Zaninotto et al., (Zaninotto, DeMeester, Scwitzer et al., 1988), onde 324 pacientes com sintomas de RGE e refluxo patológico à pHmetria foram analisados, observou-se que 60% deles apresentavam esfíncter considerado incompetente, ou seja, pressão basal menor que 6mmHg, extensão do EIE intra-abdominal menor que 1cm ou extensão total do EIE menor que 2cm.

A evolução técnica dos aparelhos de manometria permitiu que Dent et al., (Dent, Dodds, Friedman et al., 1980) demonstrassem a ocorrência de relaxamento transitório do EIE, ou seja, uma queda abrupta e prolongada da sua pressão para o nível da pressão gástrica, não relacionada com a deglutição. Assim, foi introduzido um novo conceito na fisiopatologia da DRGE. Atualmente este é considerado o principal mecanismo fisiopatológico da DRGE, sendo responsável por cerca de 70% dos episódios de RGE em pacientes com esofagite de refluxo (Dent, Dodds, Friedman et al., 1980, Dodds, Dent, Hogan et al., 1982, Dent, Holloway, Toouli, Dodds, 1988, Mittal, McCallum, 1988; Mittal, Holloway, Dent, 1995, Schoeman, Tippet, Akkermans et al., 1995).

O relaxamento transitório do EIE é causado pela distensão gástrica sendo observado principalmente durante o dia, nos períodos pós-prandiais. Relaxamentos transitórios podem ocorrer em indivíduos normais, decorrentes de distensão do estômago, seja por refeições ou por gases, sem trazer danos à mucosa esofágica. A lesão da mucosa esofágica depende de uma série de fatores anatômicos e fisiológicos associados à integridade estrutural e funcional da barreira anti-refluxo, à frequência e duração do refluxo, ao volume e à composição do material refluído, à eficácia da depuração esofágica e à resistência do epitélio esofágico a injúria causada pelo ácido (Kahrilas, Dodds, Hogan et al., 1998).

A gravidade da esofagite também está na dependência, da capacidade de depuração ácida do esôfago e a sensibilidade da mucosa ao conteúdo refluído. Calcula-se que aproximadamente a metade dos pacientes portadores de DRGE tem depuração ácida anormal (Holloway, 2000). De um modo geral, esses pacientes têm um tempo de depuração ácida 2 a 3 vezes mais longo do que os controles (Stanciu, Bennett, 1974, Johnson, 1980, Barham, Gotley, Mills, Alderson, 1997). A depuração ácida esofágica é realizada primeiramente através de um peristaltismo esofágico eficaz, que é desencadeado após o contato do conteúdo refluído com a mucosa esofágica, devolvendo este conteúdo para o estômago. Logo após, a saliva deglutida com seus componentes bicarbonato e proteínas tamponantes, neutraliza a acidez residual que permaneceu em contato com a mucosa (Pasricha, 2003).

A contração do diafragma crural visa impedir o RGE em situações onde ocorre aumento da pressão intra-abdominal, como na inspiração profunda, tosse e esforço físico (Boyle, Altschuler, Nixon et al., 1985, Mittal, McCallum, 1988, Mittal, Sivri, 1990, Kraus, Wu, Castell, 1990). Uma incompetência neste mecanismo levará a ocorrência do refluxo. Durante os REEIE, a queda do pH esofágico também está na dependência da inibição da atividade dos pilares diafragmáticos (Mittal, Sivri, 1990).

A mucosa do esôfago tem fatores próprios de proteção, cuja finalidade é limitar o dano celular decorrente do contato com o conteúdo gástrico.

Estes são representados pelo muco, bicarbonato e a camada líquida inativa que recobre a mucosa, sendo chamados de fatores pré-epiteliais (Orlando, 1991). Estes impediriam que a célula epitelial seja atingida pelo ácido, pepsina e sais biliares. Existem também mais dois fatores constituindo a barreira mucosa, os epiteliais e pós-epiteliais. O primeiro é representado pelo epitélio pavimentoso estratificado, cujas células dificultam a retrodifusão dos íons hidrogênio e pela capacidade de sua recuperação (Orlando, 1994). Já o fator pós-epitelial, é representado pelo fluxo sangüíneo submucoso que tende a aumentar durante o RGE, levando a uma maior oferta de bicarbonato (Kivilaakso, 1981, Kivilaakso, Barzilai, Schiessel et al., 1979, Schiessel, Merhav, Matthews, 1980).

Dependendo de fatores de defesa da mucosa, um tempo de contato com o ácido refluído considerado normal, poderá determinar ou não lesões esofágicas. Quando a exposição esofágica ao ácido é prolongada, as defesas pré-epiteliais, epiteliais e pós-epiteliais podem ficar todas comprometidas e desencadear uma irreversível agressão celular (Orlando, 2004). Isto ficou evidente, com estudos utilizando a perfusão ácida no esôfago de coelhos (Orlando, Powell, Carney, 1981, Orlando, Bryson, Powell, 1984). Nestes casos observa-se defeito na barreira epitelial, levando a um distúrbio no transporte de íons para aquele nível, com conseqüente alteração da regulação do pH e aumento da permeabilidade. Uma vez que o ácido altera a estrutura normal do epitélio produzindo dilatação dos espaços intercelulares, a penetração do ácido causará mudança do pH naquele nível e troca de íons com as células. Este último evento acarreta o início da morte celular (Orlando, Powell, Carney, 1981, Orlando, Bryson, Powell, 1984, Lemasters, 1999).

Quando as barreiras defensivas para o refluxo são superadas, a persistência do contato da mucosa esofágica com a ação do ácido clorídrico e pepsina levará a desnaturação protéica e digestão das proteínas celulares e, como conseqüência, um processo inflamatório, que se inicia pela membrana basal do epitélio esofágico, atingindo depois a sua superfície. A agressão alcalina da bile e secreção pancreática é acentuada com a presença de ácido clorídrico (Pope, 1978, Orlando, 1988).

Assim que o quadro inflamatório se estabelece, macroscopicamente podem aparecer as variantes erosivas da esofagite. A cicatrização desordenada levará a maiores complicações, que em casos acentuados podem produzir estenose péptica. Nos pacientes em que se realiza a substituição do epitélio por células pluripotenciais, há o risco de substituição do epitélio escamoso pelo epitélio colunar metaplásico especializado, conhecido como esôfago de Barrett (Orlando, 1988, Orlando, 1996). Através da endoscopia digestiva pode-se avaliar o grau da esofagite existente e realização de biópsias, quando necessário. Atualmente a intensidade da esofagite é classificada utilizando-se a classificação de Los Angeles (Armstrong et al., 1996), como segue:

Sistema Los Angeles para classificação de esofagite.

- **Grau A:** Uma ou mais soluções de continuidade da mucosa (“mucosal breaks”), cada uma com menos de 5mm confinada(s) à(s) prega(s).
- **Grau B:** Pelo menos uma solução de continuidade da mucosa com mais de 5mm de comprimento, sem confluir nas extremidades superiores de duas pregas adjacentes.
- **Grau C:** Uma ou mais soluções de continuidade que confluem na extremidade superior de duas ou mais pregas adjacentes, ocupando menos que 75% da circunferência do esôfago.
- **Grau D:** Soluções de continuidade que ocupam no mínimo 75% da circunferência do esôfago.

As complicações (úlceras, estenoses e esôfago de Barrett) são apresentadas à parte e podem ou não ser acompanhadas pelos vários graus de esofagite.

1.7- Distúrbios da motilidade esofágica

O estudo da motilidade do esôfago é usado na avaliação de pacientes que têm disfagia não decorrente de estenose esofágica, inflamação ou infecção, ou que têm dor torácica não explicada por doença cardíaca ou respiratória. A motilidade esofágica anormal potencialmente causa dor torácica e/ou disfagia. Estima-se que 64% dos pacientes que procuram serviço de emergência médica com dor torácica são classificados como portadores de dor torácica de origem não cardiorespiratória (Eslick, Fass, 2003). Alguns autores afirmam que dos pacientes que procuram pela primeira vez o ambulatório médico ou o pronto-socorro, somente de 11 a 39% são diagnosticados como portadores de doença coronariana (Kachintorn, 2005). A maioria dos quadros de dor torácica não cardíaca são de origem esofágica, sendo a doença do refluxo gastroesofágico a afecção mais comum presente nestes pacientes (Kachintorn, 2005). Muitas vezes são encontradas alterações manométricas nestes pacientes, sendo a importância destes achados discutidos há décadas.

Há poucos anos atrás Spechler & Castell (Spechler, Castell, 2001), sugeriram um esquema de classificação utilizando o termo anormalidades da motilidade esofágica no intuito de normatizar os critérios de motilidade esofágica anormal. Estes autores sugerem a classificação em 4 grupos: **1)** Relaxamento inadequado do EIE, onde estariam incluídos a acalasia clássica e alterações atípicas do relaxamento do EIE; **2)** Contração incoordenada, representada pelo espasmo difuso do esôfago; **3)** Hipercontratilidade, onde estariam incluídos o esôfago em quebra-nozes e o EIE hipertensivo isolado; **4)** Hipocontratilidade, representada pela motilidade esofágica ineficaz.

1.7.1- Acalasia

O termo acalasia origina-se do grego e significa “ausência de relaxamento”, tendo sido denominada por Hurst & Rake em 1929 que notaram que dilatadores podiam ser passados através da cárdia em pacientes portadores de

acalasia. Assim, eles acreditaram que o EIE era incapaz de abrir normalmente (Hurst, 1915).

A acalasia idiopática, é uma afecção de causa desconhecida caracterizada pela ausência de peristaltismo do corpo do esôfago e o inadequado relaxamento do esfíncter inferior esofágico. A disfagia é primariamente devido a esta anormalidade funcional do esfíncter inferior (Spechler, 1999). Embora esta doença não seja comum na prática clínica diária, os especialistas que trabalham com motilidade digestiva têm um contato com a mesma, com alguma frequência. Pacientes com história clínica clássica de disfagia podem ter o diagnóstico feito facilmente com o estudo contrastado do esôfago e a esofagomanometria.

Alguns pacientes podem não apresentar dilatação do esôfago no exame contrastado, principalmente nos casos iniciais da doença, tornando a manometria fundamental para o diagnóstico. Muitos pacientes são sintomáticos durante anos antes de procurar o auxílio médico, provavelmente por uma adaptação pessoal na deglutição. Muitos iniciam com desconforto retroesternal, outras vezes com sensação de aperto e disfagia ocasional. Alguns pacientes têm manifestação mais intensa com disfagia importante, onde procuram rapidamente o auxílio médico (Richter, 2004). A média de duração dos sintomas em 12 estudos envolvendo mais de 1200 pacientes foi de 4,6 anos (Howard, Maker, Pryde et al., 1992, Vantrappen, Hellemans, Dellof et al., 1971, Eckart, 2001).

No caso do megaesôfago chagásico, conseqüente de infecção pelo protozoário *Trypanossoma cruzi* diagnosticada por reação sorológica, as alterações motoras do esôfago são muito semelhantes àquelas encontradas na acalasia idiopática. Somente 7 a 10% dos pacientes infectados irão desenvolver a doença (Dantas, Oliveira, Meneghelli, 2004, Dantas, Deghaide, Donadi, 2001).

Os achados manométricos referentes ao corpo do esôfago, são caracterizados na maioria das vezes com ausência de peristaltismo no corpo esofágico com ondas isobáricas e de baixa pressão, repetitivas e de longa duração. Em situações pouco comuns pode-se encontrar contrações simultâneas

de pressão elevada, sendo que alguns autores usam o termo acalasia vigorosa, nestes casos.

Alterações manométricas no EIE são frequentemente encontradas em pacientes com acalasia (Richeter, 2004). Em torno de 70 a 80% dos pacientes têm ausência ou incompleto relaxamento do EIE (Cohen, Lipschutz, 1971). O relaxamento completo do EIE, não exclui acalasia e pode ser encontrado em 20 a 30% destes pacientes. Nestes casos, encontra-se frequentemente um tempo curto de relaxamento esfinteriano (menos de 6 segundos) (Katz, Richter, Cowan et al., 1986). Pacientes com aparente relaxamento incompleto do EIE usualmente estão com a doença nos estágios iniciais, nos quais os sintomas e a dilatação do esôfago são menores do que os dos pacientes portadores de acalasia clássica.

A fisiologia do esfíncter superior do esôfago e da musculatura estriada pode estar alterada em pacientes com acalasia. Embora o peristaltismo não esteja alterado na musculatura estriada, a amplitude das contrações pode estar diminuída (Dunaway, Maydonovitch, Wong, 2000). Alguns pacientes podem ter a pressão residual do relaxamento do ESE aumentada e o tempo de relaxamento diminuído (Massey, Hogan et al., 1992, Dudnick, Castell, Castell, 1992).

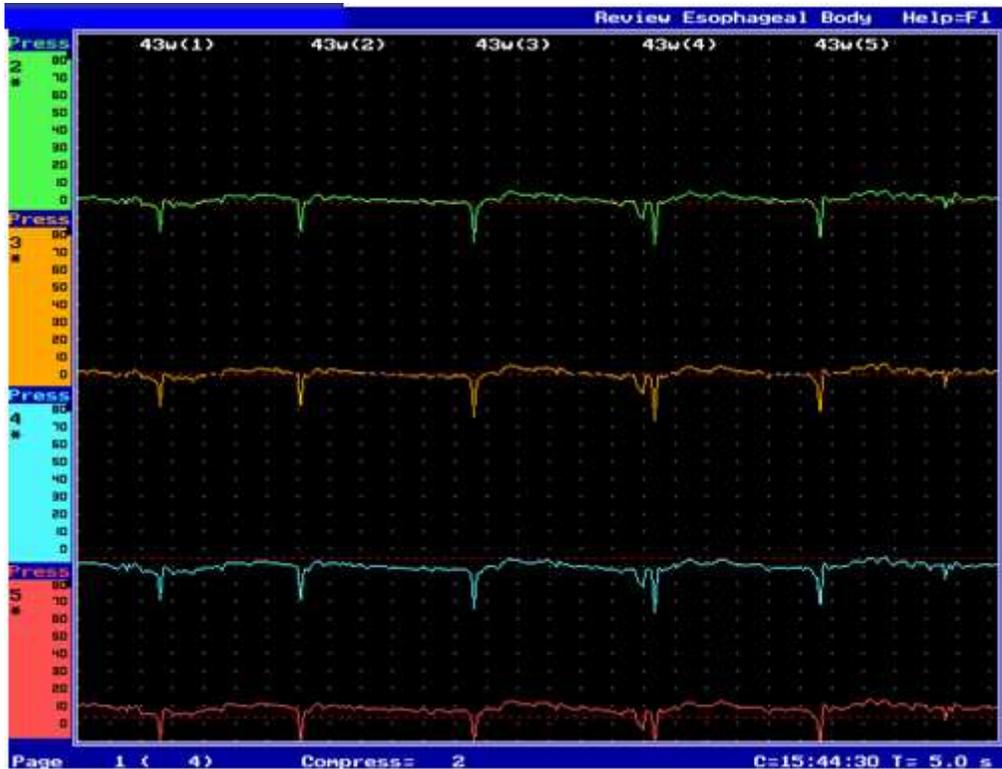


Figura 1- Manometria acalasia - aperistalse do corpo do esôfago.



Figura 2- Manometria normal: Canal 1- Faringe; 2- ESE; 3, 4 e 5- Corpo do esôfago.

1.7.2- Espasmo difuso do esôfago

Espasmo difuso do esôfago (EDE) é uma entidade clínica incomum de etiologia desconhecida que se manifesta clinicamente por episódios de disfagia e/ou dor torácica, radiologicamente caracterizada pela presença de ondas terciárias, e manometricamente por incoordenada (espasmo) atividade da porção de musculatura lisa do esôfago (Richter, Castell, 1984). A alteração motora afeta quase que exclusivamente a metade distal do esôfago, sendo a fisiopatologia e a história natural de sua evolução pouco conhecida (Specheler, Castell, 2004). Duas recentes publicações sugerem que a alteração de motilidade do espasmo difuso pode ser causada por um defeito no sistema neuromuscular mediado pelo óxido nítrico, afetando o peristaltismo normal do esôfago (Murray, Ledlow, Lauspah, 1995, Konturerk, Gillessen, Domschke, 1995).

O estudo manométrico apropriado para a pesquisa de contrações simultâneas deverá ser realizado com a administração de 5ml de água em intervalos de pelo menos 30 segundos (Dalton, Castell, Hewson et al., 1991, Richter, 1994). Os achados manométricos para o diagnóstico de espasmo difuso do esôfago são a presença de contrações simultâneas em mais que 10% das deglutições com água e a média da amplitude dessas ondas simultâneas serem maiores que 30mmHg, intercaladas por ondas peristálticas (Richter, 1994). Outras alterações também podem estar presentes, mas não são consideradas pré-requisitos para o diagnóstico manométrico: contrações espontâneas, contrações repetitivas e contrações com múltiplos (mais de dois) picos (Specheler; Castell, 2004). Alterações no EIE, hipertonia ou relaxamento incompleto, também podem ser encontradas em 12 a 30 % dos casos (Dimarino, Cohen, 1974; DeMeester, 1982). É possível que, as alterações do EIE bem como as do corpo esofágico estejam fazendo parte de um espectro dinâmico de alterações motoras do esôfago, incluindo características de acalasia e esôfago em quebra-nozes (Nasi, Machado, Moraes Filho, Ceconello, 2004). Alguns trabalhos têm demonstrado a interconversão entre essas condições, ao longo do tempo (Barham, Gotley, Fowler et al., 1997, Dalton, Castell, Richeter, 1988, Vantrappen, Janssens, Hellemans, Coremans, 1979).

Em trabalho publicado em 1997 Barham et al., (Barham, Gotley, Fowler et al., 1997), compararam a manometria convencional com a realizada durante 24 horas no estudo do espasmo difuso do esôfago, onde ressaltam as divergências entre os dois métodos enfatizando a superioridade da manometria prolongada. Mas por outro lado, o uso da manometria prolongada não é comum aos laboratórios de pesquisa necessitando ainda de maiores estudos, para uma melhor definição em relação a este método diagnóstico.

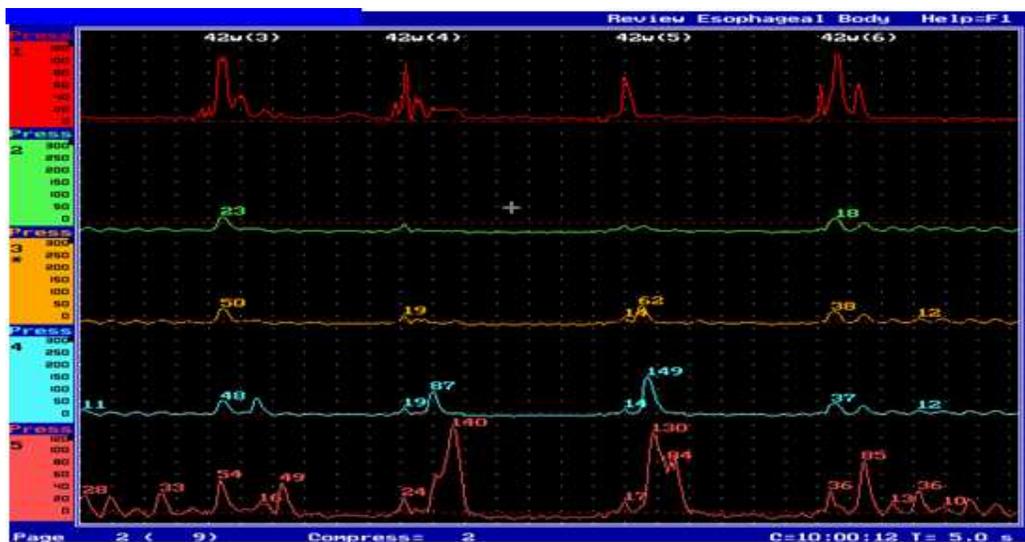


Figura 3- Manometria EDE: Canais 2,3,4 e 5- esôfago. Presença de ondas simultâneas intercaladas por ondas peristálticas, e a presença de contrações repetitivas.

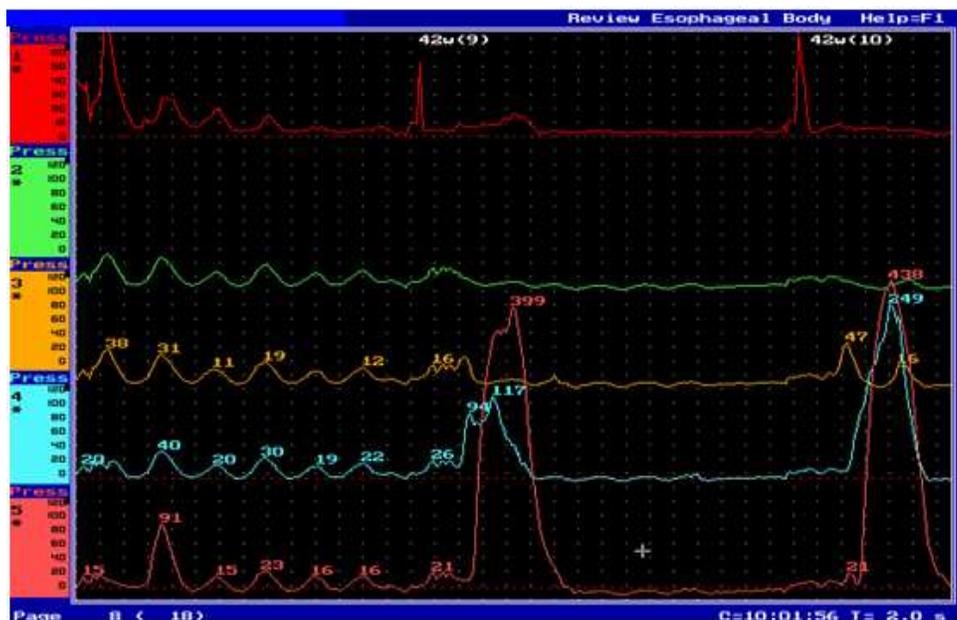


Figura 4- Manometria EDE - Sequência do exame da figura 3.

1.7.3- Esôfago em quebra-nozes

O esôfago em quebra-nozes (EQN) é definido como uma alteração manométrica caracterizada por ondas peristálticas com amplitude média elevada no esôfago distal, sendo esta amplitude maior que dois desvios padrão sobre o valor médio do grupo controle assintomático (Castell, 1994).

O termo EQN foi estabelecido por Benjamin & Castell em 1980, sendo que as alterações motoras foram descritas pela primeira vez por Brand et al., em 1977 (Brand, Martin, Pope, 1977). Estes últimos autores estudaram pacientes que tinham dor torácica e angiografia coronariana sem alterações tendo encontrado no estudo manométrico do esôfago ondas peristálticas com elevada amplitude no esôfago distal.

O diagnóstico do EQN é feito exclusivamente através da manometria com a presença de ondas peristálticas com amplitude média superior a 180mmHg no segmento distal do esôfago (Castell, 1994). Embora ondas peristálticas de

duração aumentada sejam encontradas com frequência, a sua presença não é exigida para o diagnóstico de EQN. Em relação ao EIE a sua pressão de repouso e a pressão residual são usualmente normais. Caso haja a presença de relaxamento inadequado do EIE associado com ondas de alta amplitude, Specheler & Castell acreditam que neste caso o paciente deveria ser categorizado como portador de uma atípica alteração do relaxamento do EIE, com tratamento inicial direcionado a disfunção do EIE (Specheler, Castell, 2004).

O EQN é considerado como a alteração manométrica mais frequente encontrada em pacientes com dor torácica não cardíaca (DTNC), com estudos mostrando estar esta alteração presente em 27 a 48% dos casos (Katz, Dalton, Wu, 1987). A disfagia é o segundo sintoma mais frequente podendo estar presente em 10 a 30% dos pacientes (Bassoti, Fiorella, Germani et al., 1998, Falcão, Cenatti, Nasi, 1998, Silva, Leme, 2000). A contribuição real desta alteração nestes sintomas ainda não está bem estabelecida.

Pacientes com EQN frequentemente exibem contrações peristálticas com duração que excedem 6 segundos. Tais contrações prolongadas poderiam interferir com o fluxo sanguíneo causando isquemia transitória que desencadearia a dor (Herrington, Burns, Balart, 1984). As consequências fisiológicas e clínicas destas contrações ainda não estão claras (Specheler, Castell, 2004). Tem sido sugerido que alguns pacientes portadores de EQN poderiam ter hipersensibilidade esofágica sensorial apresentando alterações perceptivas em relação a dor, e/ou serem portadores de distúrbios psiquiátricos (depressão, ansiedade ou somatização) (Clouse, 1997, Clouse, Lustman, 1986). É possível que com novos estudos envolvendo motilidade esofágica, fisiologia e patologia, ocorra mudança em alguns desses conceitos (Barlow, Buckton, 1997).

Trabalhos publicados (Lemme, Moraes-Filho, Domingues, 2000, Melzer, Ron, Tiommi et al., 1997) têm associado o EQN à DRGE. Achem et al., em 1993, realizaram pHmetria esofágica prolongada em 20 pacientes e encontraram exame anormal com refluxo patológico em 13 (65%) (Achem, Kolts, Burton, 1993). Silva & Leme detectaram pHmetria patológica em 41% de 52 pacientes com EQN

(Silva; Lemme, 2000). Estes trabalhos sugerem que a DRGE deva ser sempre excluída nos pacientes com diagnóstico de EQN.

Em recente publicação, Agrawal et al., (Agrawal, Hila, Tutuian et al., 2006), propõem uma revisão no critério de diagnóstico do EQN, uma vez que muitos pacientes com diagnóstico de EQN são assintomáticos. Neste trabalho foram estudados 56 pacientes com diagnóstico de EQN e divididos em 3 grupos. No grupo A estariam os pacientes cuja média de amplitude das ondas no terço distal do esôfago estaria entre 180 a 220mmHg (31 pacientes). No grupo B, pacientes cuja média da amplitude estaria entre 220 a 260mmHg (16 pacientes); e no grupo C, pacientes cuja média de amplitude seria maior que 260mmHg (9 pacientes). Foram revisados nesse grupo os sintomas, a pHmetria esofágica, avaliação do trânsito do bolus e o estudo manométrico. A proporção de pacientes com sintomas de dor torácica aumentou de 23% no grupo A, para 69% no grupo B e 100% no grupo C. Pacientes do grupo C tiveram significativamente ($p < 0,05$) maior a pressão média do EIE, menor tempo de trânsito do bolus e menor frequência de refluxo anormal. Os autores concluem que, a revisão de definição de EQN inclui pacientes com amplitude média de pressão maior que 260mmHg, e a possibilidade que aqueles com pressão maior que 220mmHg poderiam ter maior relevância clínica.



Figura 5- Manometria EQN: Canais 2,3 e 5- corpo do esôfago.

1.7.4- Esfíncter inferior do esôfago hipertensivo

O esfíncter inferior do esôfago hipertensivo (EIEH) foi descrito pela primeira vez por Code et al., em 1960 (Code, Schlegel, Kelley et al., 1960), mas ainda não está claro se esta condição tem alguma relevância clínica ou fisiológica. É definido, como elevada pressão anormal de repouso do EIE superior a média mais 2 desvios padrões (Bassotti, Alunni, Cocchieri et al., 1992). A maioria dos laboratórios utiliza valores maiores que 40 a 45mmHg da pressão expiratória máxima (PEM) para o diagnóstico (Achem, Benjamin, 1995, Katzka, Sidhu, Castell, 1995, Waterman, Dalton, Ott et al., 1989) desta alteração. Utilizando-se a média da pressão de repouso medida no meio da respiração, o valor adotado seria maior que 45mmHg (Specheler, Castell, 2004).

Em relação aos sintomas, a disfagia e a dor torácica são os principais (Bassotti, Alunni, Cocchieri et al., 1992, Waterman, Dalton, Ott et al., 1989).

Mas, os estudos realizados foram incapazes de demonstrar a relação entre a presença de EIEH e tais sintomas (Bassotti, Alunni, Cocchieri et al., 1992, Waterman, Dalton, Ott et al., 1989, Freidin, Traube, Mittall et al., 1989). Pacientes que também tenham ondas esofágicas peristálticas com amplitude média no esôfago distal maior que 180mmHg são categorizadas como portadoras de EQN com EIEH. Pacientes com relaxamento incompleto do EIE são categorizadas como portadoras de atípica disfunção de relaxamento do EIE.

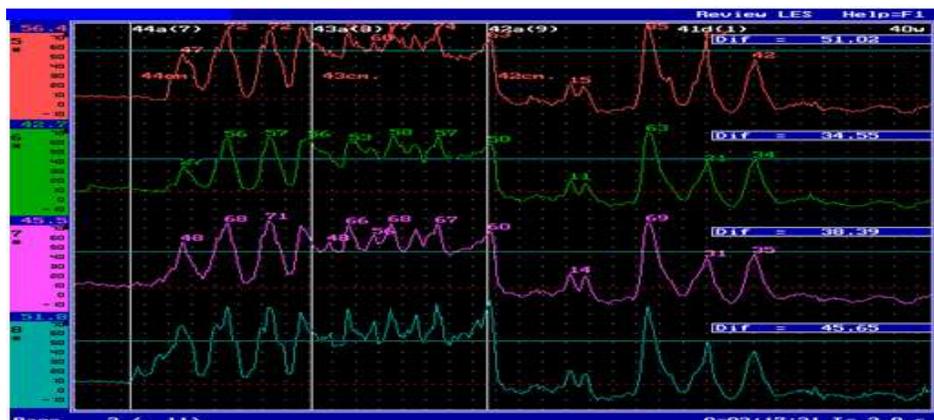


Figura 6- EIEH: 4 canais radiais, valores correspondentes da PEM em cada canal.

1.7.5- Esôfago hipocontrátil

O termo motilidade esofágica ineficaz (MEI) é usado para descrever anormalidades caracterizadas por hipocontração do esôfago distal. Leite et al., recentemente identificaram um grupo de pacientes que tinha o diagnóstico manométrico de distúrbio inespecífico da motilidade esofágica, sendo que após uma revisão detalhada deste grupo de 61 pacientes, 60 apresentavam hipocontração esofágica como resultado de contrações ineficazes do corpo do esôfago (Leite, Johston, Barrett et al., 1997). Estes autores, avaliaram os estudos manométricos realizados em um período superior à 2,5 anos utilizando um protocolo no qual um grupo de pacientes foram diagnosticados como portadores

de distúrbios inespecíficos da motilidade esofágica. Mas Leite et al., designaram como 98% destes pacientes serem portadores de MEI que definiram como portadores de ondas de baixa amplitude (<30mmHg) e de ondas não transmitidas na porção distal do esôfago, em pelo menos 30% ou mais das deglutições de água. Assim, estes autores propuseram que estes pacientes com ondas não transmitidas ou com contrações de baixa amplitude deveriam ser considerados como uma categoria distinta de alteração manométrica, que passaram a chamar de MEI. Tais alterações foram por Kahrilas et al., (Kahrilas, Dodds, Hogan, 1988), incluídas nas funções anormais de transporte incompleto do bolus através do esôfago, no estudo realizado sobre os efeitos das alterações do peristaltismo sobre o volume do clearance esofágico.

Os achados manométricos de motilidade esofágica ineficaz são evidenciados pela presença de hipontração no esôfago distal em pelo menos 30% das deglutições exibindo qualquer combinação das seguintes anormalidades (Specheler, Castell, 2004):

- 1- Amplitude da onda no esôfago distal menor que 30mmHg;
- 2- Contrações simultâneas com amplitude menor que 30mmHg;
- 3- Não propagação da onda em resposta a deglutição;
- 4- Ausência de peristaltismo.

Pacientes com MEI frequentemente têm hipotensão do EIE, mas isto não é condição para o diagnóstico de MEI. Estudos sugerem que a exposição anormal do esôfago ao ácido em pacientes com MEI é mais correlacionada com a anormalidade peristáltica que com a pressão do EIE (Specheler, Castell, 2004).

A etiologia da MEI ainda não está totalmente esclarecida, mas aproximadamente 50% destes pacientes têm DRGE associada. Existe controvérsia se a DRGE seria a causa ou consequência da alteração do clareamento esofágico (Leite, Johnston, Barrett et al., 1997, Ho, Chang, Wu,

Chen, 2002). Estudos associando a manometria e videofluoroscopia esofágicas demonstraram que o adequado clareamento do bolus de contraste ingerido depende da amplitude da contração esofágica e da velocidade da propagação da onda (Blackshaw, O'Young, Gardener, 1995). Contrações simultâneas ou de baixa amplitude dificultam muito a propulsão do bolus de contraste. Tais estudos mostram que a manometria esofágica pode fornecer dados importantes sobre a capacidade de clareamento esofágico (Kahrilas, Dodds, Hogan, 1988, Nasi, Falcão, Ceconello, Gama-Rodrigues, 2001). Há vários trabalhos mostrando anormalidades na motilidade esofágica associadas à DRGE. Lemme et al., em 1992, observaram estas anormalidades em 66% dos pacientes com DRGE (Lemme, Vaz, Almeida, Nascimento, 1992). Dantas em 1991 encontrou em alguns pacientes portadores de esofagite de refluxo, aperistalse segmentar nos terços médio e distal (Dantas, 1991).

Recentemente foi publicado (2006), “Um Consenso Latino-Americano Baseado em Evidências sobre a Doença do Refluxo Gastroesofágico” com a participação de vários especialistas (Cohen et al., 2006), onde concluem baseando-se em evidências que a manometria não é considerada um teste diagnóstico valioso para a DRGE. A manometria tem valor menor no diagnóstico desta afecção, mas tem importância maior nos casos de DRGE de difícil controle clínico, permitindo avaliar a presença e o grau de anormalidade da motilidade esofágica, objetivando o planejamento terapêutico. Coley et al., em 1993 (Coley, Barry, Specheler, 1993) afirmaram que cerca de 50% dos pacientes portadores de DRGE têm necessidade de manutenção de controle clínico prolongado.

Trabalhos demonstram que pacientes com hipotonia acentuada do EIE (<5mmHg) tendem a ter controle clínico prolongado desta afecção com recidiva frequente dos sintomas com a interrupção do uso de medicamentos (Lieberman, 1987). Estes trabalhos mostram que a manometria tem importância no valor preditivo da eficiência do controle clínico da doença (Nasi, Falcão, Ceconello, Gama-Rodrigues, 2001), no sentido de categorizar aqueles pacientes que têm a

necessidade de tratamento clínico a longo prazo e dar a opção do tratamento cirúrgico a estes pacientes.

Quando o tratamento cirúrgico é indicado para o tratamento da DRGE, e o paciente é portador de MEI há controvérsias sobre a técnica cirúrgica a ser empregada. Em muitos centros, quando pacientes são portadores de substancial MEI adotam procedimentos diferentes do Nissen clássico, optando por utilizar uma “válvula frouxa” ou uma válvula à 270 graus, no intuito de evitar disfagia intensa no pós-operatório (Specheler, Castell, 2004). Embora estas observações sejam pertinentes, estudos não têm demonstrado que a MEI afetaria o resultado da técnica cirúrgica adotada (Castell, 2001). É conveniente evitar condutas inflexíveis, analisando cada caso individualmente, para sugerir ou não a mudança do tipo de operação em função da atividade motora do esôfago (Nasi, Falcão, Ceconello, Gama-Rodrigues, 2001).

Existem doenças sistêmicas que levam a hipocontratibilidade esofágica, entre estas a mais representativa é a esclerose sistêmica progressiva (esclerodermia). Nesta doença ocorrem fibrose e obliteração vascular do músculo do esôfago e sua inervação (Lock, Holstege, Lang, Schölmerich, 1977). Este processo altera a função de “barreira” do EIE predispondo à DRGE, e causa atrofia muscular no corpo do esôfago resultando em contrações hipocontráteis. O clearance esofágico é comprometido significativamente quando a amplitude das contrações peristálticas adquirem valores menores que 30mmHg (Richter, Blacwell, Wu, 1987, Turner, Lipshutz, Miller, 1973). A esclerodermia afeta a musculatura lisa do terço distal do esôfago predominantemente, mas a musculatura estriada poderá estar envolvida em alguns casos (Cohen, Laufer, Snape et al., 1980).

Alterações manométricas poderão ser encontradas em 80% dos pacientes com esclerodermia (Cohen, Laufer, Snape et al., 1980). Além das ondas de baixa amplitude, anormalidades na progressão da peristalse são frequentemente observadas e incluem: **1-** não propagação de ondas após a deglutição; **2-** contrações esofágicas simultâneas de baixa amplitude,

e 3- ausência de contrações esofágicas (Lock, Holstege, Lang, Schölmerich, 1977, Richter, Blacwell, Wu, 1987, Turner, Lipshutz, Miller, 1973, Cohen, Laufer, Snape et al.,1980, Bassotti, Battaglia, Debernardi et al., 1997). É importante ressaltar que estas alterações poderão também ser encontradas em outras colagenoses, e doenças como diabetes mellitus, amiloidose, alcoolismo, mixedema e esclerose múltipla. Talvez o mais importante, é que pacientes saudáveis portadores de DRGE podem exibir os achados manométricos encontrados na esclerodermia (Schneider, Yonker, Longley et al., 1984). Em um estudo acompanhando a evolução natural de pacientes que tinham anormalidades da motilidade esofágica semelhante às encontradas na esclerodermia e sem clínica de doença reumática, não desenvolveram esta doença em um seguimento superior há 5 anos (Schneider, Yonker, Longley et al., 1984).



Figura 7- Manometria MEI. Canal 2- localizado no esfíncter superior do esôfago. Canais 3,4 e 5- corpo do esôfago - ondas não propagadas e de baixíssima amplitude.



Figura 8- Manometria normal, apenas para comparação com o exame anterior.

1.7.6- Distúrbios inespecíficos da motilidade esofágica

A maioria dos pacientes previamente categorizados como tendo distúrbio inespecífico da motilidade esofágica (DIME), deveriam agora ser incluídos na categoria de MEI (Leite et al., 1997). Todavia, o termo DIME seria utilizado para aqueles pacientes portadores de anormalidades da motilidade esofágica, cujos achados manométricos não se encontram nos critérios das condições discutidas anteriormente (Specheler, Castell, 2004).

Os chamados DIME foram definidos por Benjamin & Castell em 1983, compreendendo os seguintes critérios:

- sintomas sugestivos de possível alteração esofágica como disfagia e/ou dor torácica;
- anormalidades manométricas que não sejam prontamente identificáveis, como acalasia, espasmo difuso do esôfago ou esclerose sistêmica;
- ausência de condição clínica subjacente capaz de ocasionar alterações da motilidade esofágica.

O termo DIME foi considerado para designar as alterações encontradas no exame de manometria e que não se enquadravam em outras categorias já definidas manometricamente (Benjamin & Castell, 1983). Também, Clouse & Staiano no mesmo ano de 1983 propuseram uma classificação similar, usando o termo “Anormalidades da contração esofágica”.

Os seguintes critérios foram utilizados para o diagnóstico de DIME, utilizando-se algumas das combinações (Achem & Benjamin, 1995):

- 1- Ondas não-propagadas (>20% das deglutições);
- 2- Ondas peristálticas de duração aumentada (>6seg);
- 3- Contrações retrógradas;
- 4- Contrações de triplo pico;
- 5- Contrações de baixa amplitude (<30mmHg);
- 6- Isolado, incompleto relaxamento do EIE (PR >9mmHg).

Em um estudo realizado em nosso país, Pantoja (Pantoja, 1998) avaliou 213 pacientes com diagnóstico de DIME e verificou que as duas alterações mais frequentes foram, ondas de baixa amplitude presente em 90% dos casos, e as ondas não-propagadas em 82% dos casos. Estes achados foram parecidos com àqueles encontrados por Leite e colaboradores.

2- OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são:

- a) Avaliar um grupo de doentes submetidos a tratamento cirúrgico da DRGE, operados pela técnica de Nissen por via laparoscópica, que apresentaram disfagia persistente no pós-operatório, ou seja, disfagia com mais de 6 meses de evolução impedindo-os de alimentar normalmente.
- b) Avaliar outro grupo submetido ao mesmo tipo de tratamento cirúrgico, com dados demográficos semelhantes e com no mínimo 6 meses de pós-operatório e que não apresentavam sintomas decorrentes da cirurgia.
- c) Comparar os dados obtidos em cada grupo, sendo que a avaliação de ambos os grupos incluía a história clínica, o estudo radiológico e a realização de manometria esofágica.

3- MATERIAL E MÉTODOS

3.1- Casuística

Entre junho de 1997 e dezembro de 2007, 41 pacientes que foram submetidos a funduplicatura para tratamento de DRGE e apresentavam disfagia persistente, ou seja, que apresentavam este sintoma há no mínimo 6 meses e tinham grande dificuldade de alimentar-se com alimentos sólidos, foram avaliados no GASTROCENTRO - UNICAMP. Foram incluídos neste estudo pacientes que não apresentavam disfagia antes da cirurgia, que tinham diagnóstico de hérnia hiatal e esofagite à endoscopia digestiva. Um total de 41 pacientes satisfizeram estes critérios e entraram neste estudo. Destes, 14 eram do sexo masculino e 27 do sexo feminino, com idade variando 30 a 67 anos, com idade média de 48 anos.

A indicação para cirurgia foi a necessidade constante e longo tempo de tratamento com bloqueadores da bomba de prótons, e que logo após a interrupção da medicação os sintomas retornavam. Todos pacientes tinham diagnóstico endoscópico de esofagite e hérnia hiatal, e como sintomas principais pirose e dor epigástrica. A técnica cirúrgica utilizada foi funduplicatura à Nissen por videolaparoscopia. Cabe ressaltar que os pacientes portadores de disfagia persistente na sua grande maioria (37 pacientes), foram encaminhados de outras instituições de saúde para serem avaliados e tratados pelo “Grupo de Cirurgia do Esôfago e Estômago da UNICAMP”. O Hospital de Clínicas da UNICAMP é um centro de referência terciário, havendo assim uma concentração de casos mais complexos nesta instituição.

Todos os pacientes com disfagia persistente no pós-operatório foram avaliados com completa história clínica e exame físico, foram submetidos à endoscopia digestiva alta, estudo radiológico contrastado do esôfago e estudo manométrico esofágico.

Foram utilizados como “grupo controle” 19 pacientes assintomáticos e com dados demográficos semelhantes aos pacientes portadores de disfagia, avaliados após 6 a 12 meses terem sido submetidos ao mesmo tipo de cirurgia.

Estes pacientes também eram portadores de hérnia de hiatal e esofagite cuja indicação cirúrgica, também foi a necessidade constante do uso de bloqueadores de bomba de prótons para alívio dos seus sintomas. Este grupo de pacientes foram operados pelo mesmo grupo de cirurgiões do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

3.2- Método

3.2.1- Endoscopia digestiva alta

Todos os pacientes tinham exame endoscópico prévio, todos com diagnóstico de hérnia hiatal e esofagite. Utilizando-se a classificação de Los Angeles, todos tinham diagnóstico de esofagite em grau A e grau B. O fato de todos fazerem, uso a longo prazo de IBP contribuiu para que não tivessem os graus mais avançados de esofagite. Dois pacientes tinham também um pequeno segmento de Barrett.

3.2.2- Manometria esofágica

Após jejum de pelo menos 6 horas a manometria foi realizada utilizando-se um cateter de 8 orifícios com infusão contínua de água, com 4 canais radiais localizados no mesmo ponto e os demais com cada orifício localizada à 5cm de distância um dos outros (Zynetics, Inc., Salt Lake City, UT, USA). O cateter era constantemente perfundido por água por uma bomba pneumo-hidráulica (Arndorfer Medical Specialties, Greendale, WI, USA) a uma velocidade de 0,5 ml/min. Sinais foram captados para subsequente análise num polígrafo digital computadorizado (Synectics Polygraph, Medtronic Sueden). O cateter foi passado através da narina até atingir o estômago. A pressão de repouso foi obtida através da média da “stationary pull-through technique” (método estacionário de retirada intermitente), onde o cateter é tracionado a cada 0,5 centímetro

obtendo-se assim a extensão do esfíncter, sua posição, pressão e relaxamento após a deglutição de água. A pressão residual foi avaliada após 6 deglutições de 5ml de água na região de maior pressão do EIE, utilizando-se a média dos valores obtidos através de quatro canais radiais localizados no mesmo ponto. O peristaltismo do esôfago foi avaliado com 5 orifícios do catéter localizados a 5cm de distância um do outro, estando o primeiro à 3cm acima da borda proximal do esfíncter inferior do esôfago, administrando-se 5ml de água por 10 vezes, a um intervalo de 30 segundos.

A pressão de repouso do EIE foi obtida realizando-se a média aritmética das pressões obtidas pelos quatro canais distais do cateter, que se encontram no mesmo ponto dispostos radialmente. O seu tônus foi estudado através da medição dos valores obtidos no ponto de maior pressão no final da expiração (PEM) e no ponto médio entre a inspiração e expiração (PRM), tomando-se como referência a pressão basal intragástrica. Estas pressões devem ser registradas durante três ou quatro incursões respiratórias (Castell, 1994).

Os valores de normalidade foram baseados em estudos populacionais. Os valores da pressão expiratória máxima (PEM) foram os obtidos no estudo brasileiro feito por Lemme e colaboradores (Lemme, Moraes-Filho, Domingue et al., 2000). Já os valores normais para a pressão respiratória média (PRM) foram os propostos por Dalton & Castell (Dalton, Castell, 1994). Assim, os respectivos valores de normalidade foram: PEM 10 a 35mmHg e PRM 14 a 34mmHg. Para a pressão residual (PR) utilizamos os valores encontrados nos pacientes controle que foram de 5 a 9mmHg. A PR é a diferença entre o ponto de mais baixa pressão durante o relaxamento e a pressão basal intragástrica, considerada zero. Assim, após 6 deglutições de água para se estudar o relaxamento do EIE, realiza-se a média aritmética das pressões obtidas pelos quatro canais distais do cateter, que se encontram dispostos radialmente no mesmo ponto. Os critérios para avaliação do corpo do esôfago foram àqueles definidos por Dalton & Castell em 1994 (descritos acima).

Os critérios utilizados para a classificação dos distúrbios motores do esôfago foram os propostos por Specheler & Castell (Specheler, Castell, 2001), publicados recentemente visando uma estandarização destes critérios. Os achados manométricos para caracterização da motilidade esofágica ineficaz, foram baseados nos critérios publicados por Leite et al., (Leite, Johnston, Barrett, 1997), e atualizados por Specheler & Castell em 2004.

As figuras abaixo demonstram as análises do EIE através de valores obtidos com a PRM, PEM e PR.

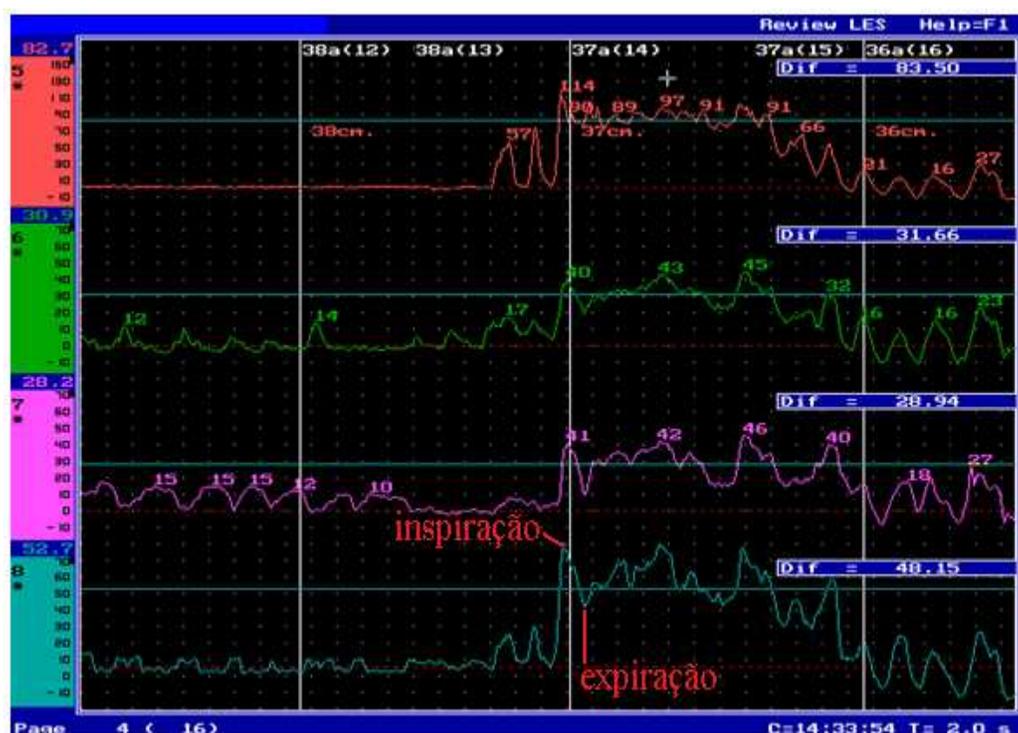


Figura 9- Variante de medida PRM, medindo-se o tônus do EIE no ponto médio entre a inspiração e a expiração no segmento de maior pressão.

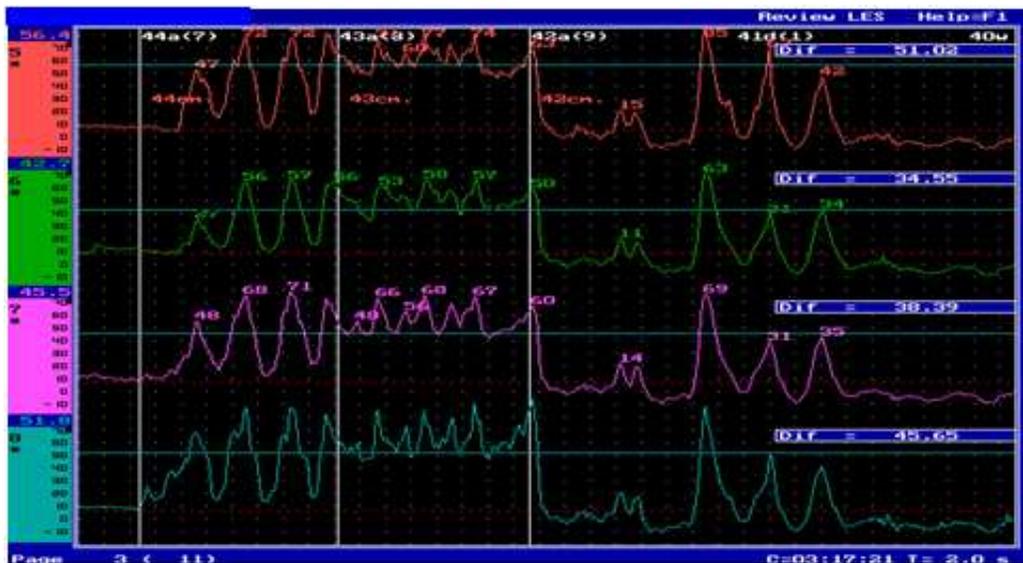


Figura 10- Variante de medida PEM, medindo-se o tônus do EIE no ponto expiratório do segmento de maior pressão.



Figura 11- Avaliação manométrica do EIE em paciente com acalasia, onde vemos que após administração de água não há relaxamento do esfíncter, havendo uma PR elevada.

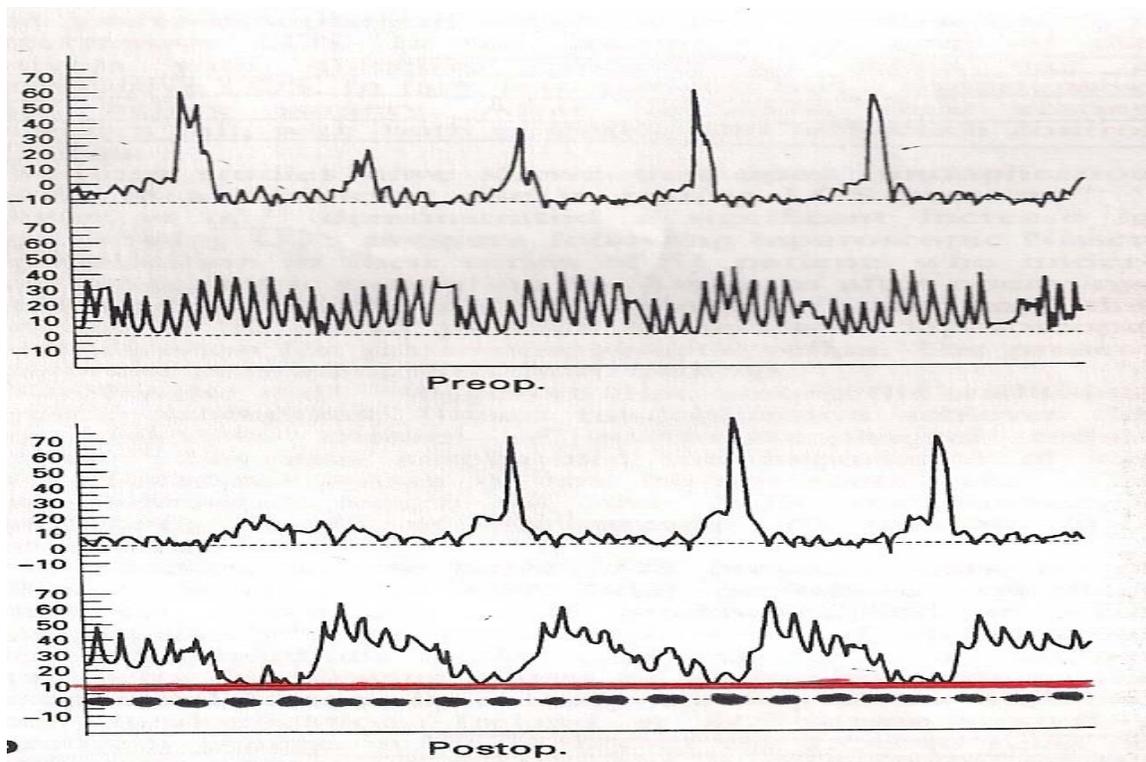


Figura 12- Duas representações gráficas mostrando o relaxamento do EIE antes e depois de uma funduplicatura. 1ª Pré-operatório: PR valor zero. 2ª Pós-operatório: PR=10mmHg.

3.2.3- Exame radiológico

Os exames foram realizados no Gastrocentro-Unicamp, utilizando-se equipamento telecomandado da marca Toshiba, modelo DTW 380A. Os pacientes mantiveram-se em jejum de pelo menos 12 horas. A técnica empregada foi a multifásica (relevo, duplo contraste, repleção e compressão), utilizando-se 300ml de sulfato de bário. As radiografias do esôfago foram obtidas em oblíqua posterior direita e esquerda em posição ortostática, e em oblíqua anterior direita em decúbito ventral, com o objetivo de avaliação da morfologia, do tempo de esvaziamento, do relevo e superfície mucosa, posição da transição esofagogástrica, e avaliação de possível refluxo gastroesofágico.

3.2.4- Análise estatística

A análise dos dados foi feita estatisticamente através do teste não paramétrico de Mann-Whitney (Wilcoxon, 1991), comparando dois grupos independentes com a finalidade de comparar os achados manométricos no estudo do EIE e corpo do esôfago, entre pacientes portadores de disfagia persistente após funduplicatura para tratamento da DRGE, e um grupo de pacientes submetidos ao mesmo tipo de cirurgia e com dados demográficos semelhantes que não apresentavam sintomas no pós-operatório tardio.

Foi adotado o valor de 0,05 ou 5% o nível para a rejeição da hipótese de nulidade. Os resultados e as devidas discussões seguem abaixo descritas no texto.

4- RESULTADOS

4.1- Endoscopia digestiva alta

Todos os pacientes com disfagia incluídos neste estudo tiveram melhora total da esofagite, com a realização da fundoplicatura. Apenas o pequeno segmento de Barrett, manteve-se em dois pacientes. Após a cirurgia, estes pacientes desenvolveram sintoma de disfagia persistente com grande dificuldade para a ingestão de alimentos sólidos.

O exame endoscópico foi realizado no mínimo 6 meses após a cirurgia, com passagem fácil do aparelho para o estômago, não havendo qualquer obstáculo. Também a análise da fundoplicatura à retrovisão, mostrou que esta estava ajustada ao endoscópio não havendo espaço livre entre estes. Também, notou-se tratar de fundoplicatura com envolvimento total do endoscópio, com pregas circulares, nenhuma delas estando acima do anel diafragmático.

A endoscopia dos pacientes operados e que não tinham disfagia (“grupo controle”), revelou igualmente desaparecimento da esofagite com fácil passagem do aparelho para o estômago. Já a fundoplicatura, também envolvia o endoscópio totalmente com pregas circulares intra-abdominais.

4.2- Exame radiológico

Entre os pacientes com disfagia persistente, seis apresentaram retardo no esvaziamento do contraste e discreto afilamento no esôfago distal. Quatro destes eram portadores de megaesôfago (dois com acalasia idiopática e dois devido a doença de Chagas) e dois com espasmo difuso do esôfago. Entre os portadores de megaesôfago, havia uma pequena dilatação do esôfago, provavelmente por tratar-se de fase inicial da doença. Os demais pacientes apresentaram exame radiológico normal.

4.3- Manometria esofágica

4.3.1- Esfíncter inferior do esôfago

No grupo controle, a PEM variou de 10 a 26mmHg, a PRM de 14 a 34mmHg e PR de 4 a 9mmHg. O comprimento do EIE foi de 3,5 a 5cm.

Já nos pacientes com disfagia, a pressão expiratória máxima (PEM) teve o seu mais baixo valor em 10mmHg e o valor máximo de 38mmHg. Já a pressão respiratória média (PRM) variou de 14 a 47mmHg. A PRM teve seus valores maiores que a PEM, uma vez que nesta medição há a participação da funduplicatura e o efeito da aproximação dos pilares do diafragma. A pressão residual variou de 5mmHg a 31mmHg, sendo que 17 pacientes tiveram valores entre os mesmos do grupo controle. Doze pacientes tiveram valores 50% maiores que os de controle, dois pacientes tiveram valores duas vezes maiores que o controle e dois pacientes tiveram valores três vezes maiores que o controle. Os demais tiveram valores em torno de 30% maiores que o grupo controle. O comprimento do EIE variou de 3,5cm a 6,5cm. Estes valores estão divididos nas tabelas abaixo:

Tabela 1- Análise do EIE nos doentes operados com disfagia e nos controles

GRUPOS	EIE (cm)	PEM (mmHg)	PR (mmHg)	PRM (mmHg)
Controle (19)	3,5 a 5	10 a 26	4 a 9	14 a 34
Doentes com Disfagia (41)	3,5 a 6,5	10 a 38	5 a 31	14 a 37

Tabela 2- Mostra as variações dos valores da PR de doentes com disfagia

Variação da PR	5 a 9	10 a 12	13 a 15	16 a 18	>18
Nº de Doentes	17	8	12	2	2*

(*)valores três vezes maiores comparados aos do grupo controle

Analisando-se os níveis pressóricos do EIE no grupo controle utilizando-se os valores obtidos através da PEM e PRM, houve uma diferença significativa (p)= <0.0001 na caracterização dessas pressões.

Aplicando-se também esta mesma análise dos valores obtidos através da PEM e PRM para os doentes com disfagia, as diferenças pressóricas atingiram níveis de significância estatística, sendo (p)= <0.0001 .

Comparando os valores obtidos da variável PEM entre os grupos com e sem disfagia, não foi verificado diferença significativa à análise estatística – (p)= $0,8701$. Do mesmo modo, quando os valores obtidos da variável PRM foram comparados entre os dois grupos, também não foi verificado diferença estatística significativa – (p)= $0,8274$.

Entretanto, a análise estatística dos valores obtidos da variável da PR comparados entre os grupos, evidenciou diferença significativa a (p)= $0,0007$.

Finalmente, comparando-se o comprimento do EIE obtidos entre os dois grupos, não se encontrou diferença significativa à análise estatística – (p)= $0,6237$.

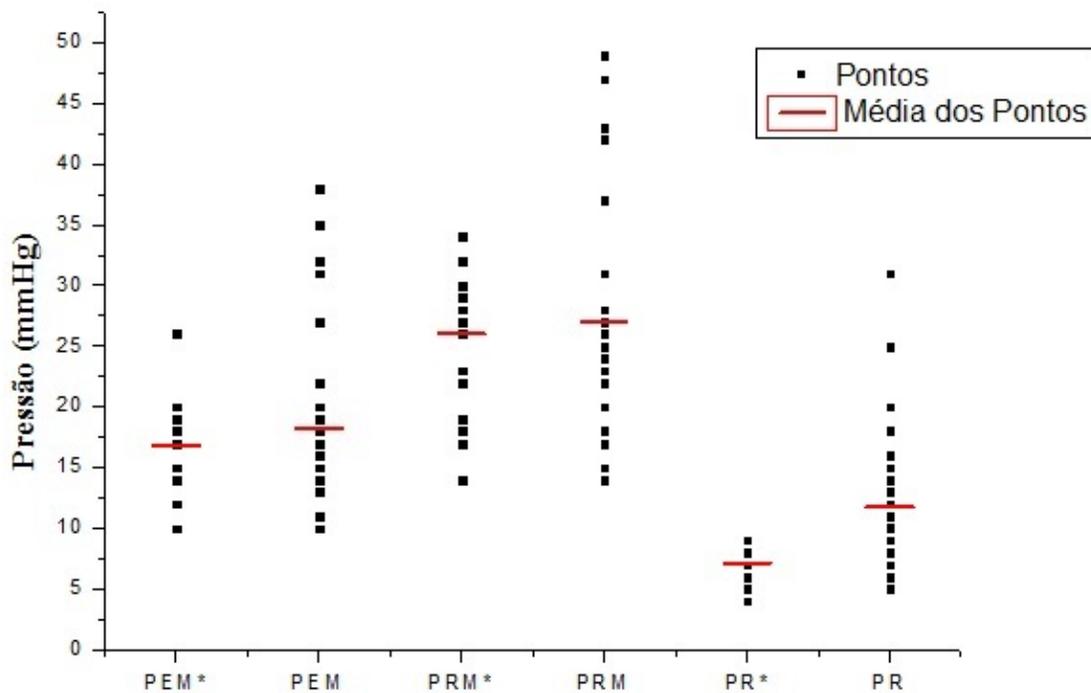


Gráfico 1- Variação da pressão para cada variável nos doentes do grupo controle e nos doentes com disfagia (PEM* - controle; PRM* - controle; PR* - controle)

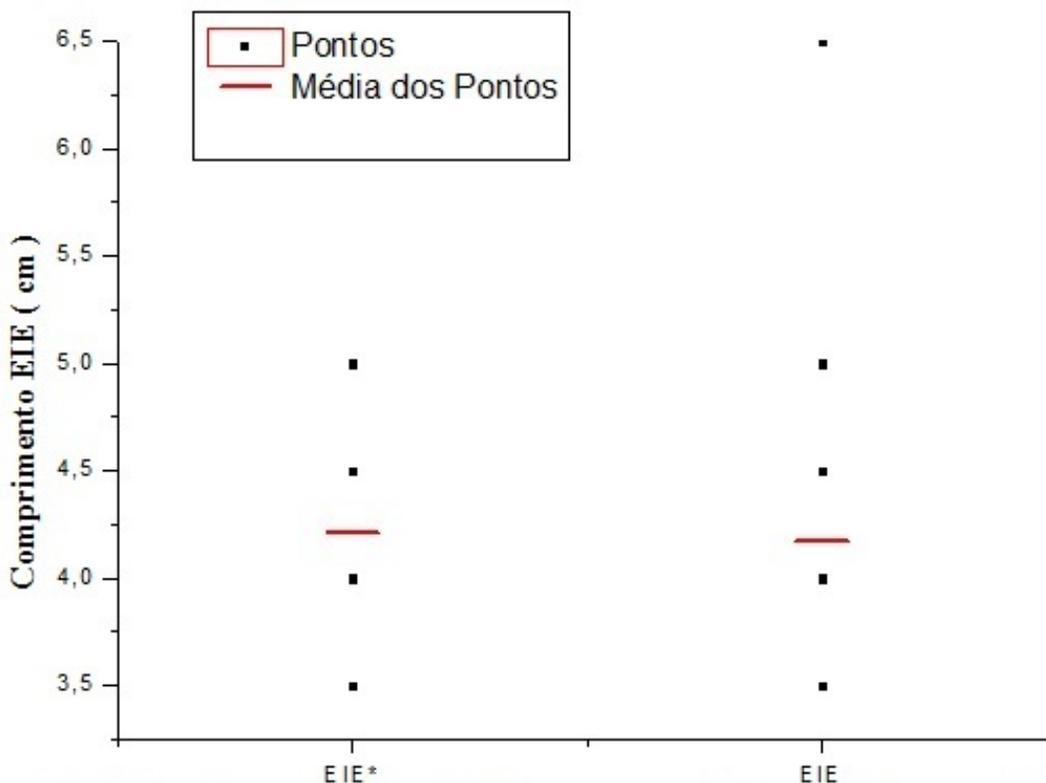


Gráfico 2- Variação do comprimento do EIE para os doentes do grupo controle e do grupo com disfagia (EIE* - Controle).

4.3.2- Corpo do esôfago

A Tabela 3 abaixo resume as alterações de peristaltismo esofágico registradas nos doentes controles e doentes com disfagia. Nos pacientes do grupo controle, o peristaltismo foi considerado normal em todos. Entretanto, entre os 41 pacientes com disfagia, o peristaltismo foi normal em 20 pacientes, e os demais apresentavam alterações que foram caracterizadas como aperistalse total (acalasia), espasmo difuso do esôfago (EDE), motilidade esofágica ineficaz (MEI) e esôfago em quebra-nozes (ESQN). Nestes últimos doentes foram registrados valores médios das amplitudes das ondas de 206mmHg, 208mmHg e 220mmHg, respectivamente.

Tabela 3- Mostra o peristaltismo esofágico de doentes controles e doentes com disfagia.

Motilidade do esôfago	NORMAL	APERISTALSE	EQN	EDE	MEI
Controles (19)	19	-	-	-	-
Doentes com Disfagia (41)	20	4	3	4	10

Por outro lado, dentre os 20 doentes disfágicos com peristaltismo normal, 12 doentes, apresentavam PR elevada do EIE, sendo que os respectivos valores são mostrados na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4- Mostra os doentes com disfagia e peristaltismo normal, mas com PR elevada

Valores da PR (mmHg)	13	15	20	25	>25
Nº de Doentes	6	3	2	1	-

Avaliando-se o estudo manométrico do corpo esofágico entre o grupo controle assintomático e os pacientes portadores de disfagia, e comparando as proporções de pacientes controles com estudo do corpo esofágico normal e os portadores de dismotilidade, as diferenças atingiram níveis de significância estatística – (p)=<0.0001.

Além disso, analisando as alterações de motilidade do corpo do esôfago encontradas nos doentes portadores de disfagia, não foram encontradas diferenças significativas à análise estatística – (p)=0.0879 (Tabela 3).

Tabela 5- Pacientes portadores de MEI - Análise do EIE

N pacientes	PEM(mmHg)	PRM(mmHg)	PR(mmHg)
10	13 a 25	20 a 31	7 a 16

Tabela 6- Pacientes portadores de megaesôfago - Análise do EIE

N pacientes	PEM(mmHg)	PRM(mmHg)	PR(mmHg)
4	11 a 32	15 a 43	10 a 31

Tabela 7- Pacientes portadores de EDE - Análise do EIE

N pacientes	PEM(mmHg)	PRM(mmHg)	PR(mmHg)
4	13 a 18	21 a 24	7 a 14

Tabela 8- Pacientes portadores de EQN - Análise do EIE

N pacientes	PEM(mmHg)	PRM(mmHg)	PR(mmHg)
3	16 a 22	20 a 27	8 a 15

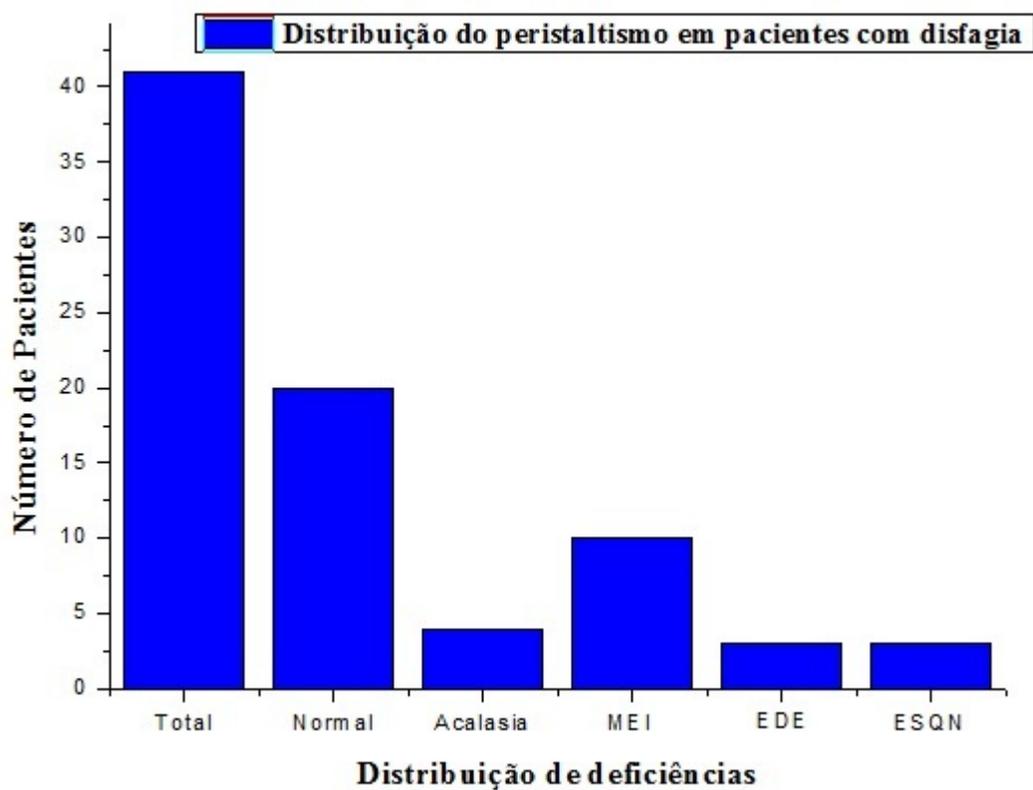


Gráfico 3- Número de pacientes, relacionando com as alterações do peristaltismo.

5- DISCUSSÃO

5.1- Doença do refluxo gastroesofágico

A DRGE atualmente é uma das entidades do aparelho digestivo mais estudada acometendo um número significativo da população, necessitando em muitos casos de tratamento prolongado a um alto custo, podendo levar a complicações às vezes graves, e de difícil tratamento, sendo evidente a sua importância na sociedade (Specheler, 1992, Bennett, Castell, 1995). O tratamento cirúrgico através da funduplicatura é efetivo e com bons resultados a longo prazo (DeMeester et al., 1986, Weeters et al., 1993, Gama-Rodrigues, 1974, Luostarinen, Osolauri, Laitinen et al., 1993). O tratamento cirúrgico da DRGE através da videolaparoscopia, desde a primeira descrição em 1991 (Dalleماغne, Weerts, Jehaes, 1991), ganhou popularidade com um rápido aumento no uso deste método. Isto ocorreu devido ao fato de se obter resultados semelhantes àqueles conseguidos pela cirurgia convencional, em termos de sucesso a curto prazo (Hunter, 1993, Hinder, Filipi, 1994) e cura a longo prazo (Paula et al., 1994, Collet & Cadière, 1995, Ackroyd et al., 2004, Bais et al., 2000, Laine et al., 1997, Nilsson et al., 2000).

O tratamento que é considerado como definitivo para a DRGE é o cirúrgico, uma vez que restaura a competência do EIE, por meio da realização de uma válvula anti-refluxo, utilizando-se o fundo gástrico ao redor do esôfago abdominal (Dalleماغne, 1994). O principal efeito deste tratamento é um aumento significativo da pressão ao nível do EIE, associado com a redução dos números de relaxamentos transitórios deste esfíncter (Pursnani, Sataloff, Zayas et al., 1997, Collet, Cadière, 1995).

O mais comum procedimento anti-refluxo é a funduplicatura introduzida por Rudolf Nissen em 1956 (Nissen, 1956), onde é realizada uma funduplicatura a 360 graus em torno do esôfago distal. Existem também as funduplicaturas parciais, como a esofagogastrofundopexia parcial à Lind (Lind, Burns, MacDougall, 1965). Em 1974, Gama-Rodrigues (Gama-Rodrigues, 1974) analisou 33 pacientes submetidos à cirurgia de Lind para tratamento da DRGE, e observou ótimos resultados em 85% deles. Outros autores também demonstraram que a

funduplicatura parcial tem efetividade no tratamento da DRGE (Livingston et al., 2001, Oliveira, Henry, Masson, 2004, Strate et. al., 2008). Em 1986, DeMeester et al., (DeMeester, Bonavina, Albertucci, 1986), avaliaram 100 pacientes operados pela técnica de Nissen por laparotomia, após 10 anos da operação, sendo que 91% relataram excelentes resultados.

O procedimento cirúrgico anti-refluxo visa o reposicionamento anatômico do EIE para a cavidade abdominal com a redução da hérnia hiatal e aproximação dos pilares diafragmáticos. Esta correção anatômica é efetiva na prevenção do RGE pela redução da hérnia hiatal, melhorando o clearance esofágico e a função da crura diafragmática (Kahrilas, Lin, Chen, 1999). Estudos sugerem que a amplitude das ondas de contração esofágica e outras funções mecânicas do esôfago podem melhorar após a cirurgia anti-refluxo (Stein, Bremmer, Jameson et al., 1992, Escandell, deHaro, Paricio et al., 1991).

A pressão de repouso do EIE e o segmento esofágico intra-abdominal, levam à uma zona de alta pressão como barreira anti-refluxo decorrente da operação (DeMeester, Wernly, Brian et al., 1979). Rydberg et al., (Rydberg, Ruth, Lundell, 1999) demonstraram que a pressão ao nível do EIE foi consideravelmente maior após a funduplicatura total em comparação com a parcial. Neste estudo, os níveis pressóricos da região do EIE eram muito próximos daqueles de indivíduos sadios. A cirurgia anti-refluxo também leva a uma substancial redução do número de relaxamentos transitórios; (Pursnani Sataloff, Zayas, et al., 1997, Collet, Cadière, 1995).

Antes da cirurgia, uma análise da técnica a ser utilizada deverá ser feita. Segundo DeMeester & PEters (DeMeester, Peters, 1995) os seguintes fatores devem ser considerados na escolha de um procedimento cirúrgico para a DRGE:

- 1) A avaliação da força propulsiva do corpo esofágico, para que o bolus vença a barreira da nova válvula construída cirurgicamente. Para isto, a manometria esofágica deveria ser realizada;

- 2) Avaliação do comprimento do esôfago, uma vez que o esôfago curto pode comprometer a eficácia da técnica em se realizar um reparo adequado sem tensão, também este tipo de alteração poderá levar a uma perda do reparo cirúrgico e migração da válvula para o tórax;
- 3) Avaliar se há a presença de excessivo refluxo duodenogástrico, que poderá estar presente em até 28% dos pacientes com DRGE. Este problema é visto com mais frequência nos pacientes submetidos anteriormente à cirurgia gastrointestinal. O uso da pHmetria com um sensor localizado no estômago poderá auxiliar na quantificação do refluxo duodenogástrico;
- 4) Pacientes que tenham importante retardo no esvaziamento gástrico, podem necessitar de um procedimento cirúrgico gástrico, adicional ao procedimento anti-refluxo.

Estes mesmos autores chamam a atenção para os princípios na realização de um mecanismo anti-refluxo, a saber:

- 1) O primeiro objetivo da cirurgia anti-refluxo é restabelecer com segurança a competência da cárdia mantendo a capacidade do paciente em alimentar-se normalmente;
- 2) A cirurgia deverá ser capaz de manter um segmento de esôfago na cavidade abdominal, para que a pressão intra-abdominal seja “transmitida” a este segmento aumentando a eficácia do reparo cirúrgico;
- 3) A cirurgia deverá manter a capacidade da cárdia de relaxar à deglutição, sendo que para isto é fundamental a manutenção da inervação da mesma;
- 4) A funduplicatura não deverá aumentar a resistência do relaxamento do EIE a um nível que exceda a capacidade peristáltica propulsora do corpo do esôfago;
- 5) A cirurgia deverá ser capaz de manter a funduplicatura localizada no abdome sem tensão, mantendo a crura diafragmática acima do reparo cirúrgico.

O tratamento cirúrgico por videolaparoscopia (VDL) constituiu-se no grande avanço da cirurgia nestes últimos anos, por permitir a realização da cirurgia com total reprodução do método consagrado na cirurgia aberta (Pessaux, Arnaud, Ghavani et al., 2002). Através da VDL, haverá uma menor agressão ao doente, uma menor morbidade, um tempo de internação hospitalar mais curto, um pós-operatório de recuperação mais rápida e com menos dor, além de permitir ao doente voltar as suas atividades habituais mais precocemente (Petelin, 1993). Assim, muitos doentes fazem a opção de que o defeito que causa o refluxo seja corrigido pela cirurgia, quando informados que deverão manter o tratamento clínico por longo período ou para sempre.

O procedimento cirúrgico mais comum é a funduplicatura à Nissen, podendo ser realizada tanto pela via abdominal, torácica ou mais recentemente pela videolaparoscopia. Os detalhes necessários para a realização desta técnica via abdominal, são totalmente reproduzidos pela videolaparoscopia. Estes incluem a evidenciação dos pilares diafragmáticos com sutura de aproximação dos mesmos; a identificação e preservação dos nervos vagos e do ligamento anterior do fígado. A dissecação circunferencial do esôfago, com mobilização do fundo gástrico com a divisão dos vasos curtos gástricos. E finalmente, a construção de uma válvula curta envolvendo totalmente o esôfago com o fundo gástrico (DeMeester, Peters, 1995, Lopes, 1998).

Alguns autores recomendam que uma funduplicatura parcial, estaria indicada para os casos de alterações importantes da motilidade do esôfago, onde a força propulsiva das ondas do corpo esofágico não seria capaz de vencer a barreira criada por uma funduplicatura total (DeMeester, Peters, 1995, Kahrilas, Dodds, Hogan, 1988). Mas atualmente, há autores que contestem esta conduta (Fibbe, Layer, Keller et al., 2001). Por ser uma questão polêmica, NASI e colaboradores (Nasi et al., 2001) chamam a atenção que “é conveniente evitar-se condutas inflexíveis, analisando cada caso individualmente, para sugerir ou não a mudança do tipo de operação em função da atividade motora do corpo esofágico”.

Em estudo recente de medicina baseada em evidências, Catarci e colaboradores concluem ser a cirurgia videolaparoscópica tão segura e efetiva como a cirurgia aberta, com a vantagem de ter menor morbidade e menor período de internação hospitalar (Catarci, Gentileschi, Papi et al., 2004).

Desde os estudos manométricos iniciados por Fyke et al., em 1956, o registro pressórico do EIE tem sido o método mais utilizado para se avaliar a sua competência (DeMeester et al., 1979, Bonavina et al., 1986, Felix et al., 1987, Kuster et al., 1994, DeMeester et al., 1986). Diversos autores, estudando indivíduos com RGE, encontraram valores de pressões do EIE menores que a da população normal (Carvalho, 1996, Vantrappen et al., 1960, Wankling et al., 1965, Winans & Harris, 1967). Outros autores demonstraram que a pressão não é, isoladamente, um bom parâmetro para separar a população com refluxo fisiológico da portadora de refluxo patológico (Pope, 1967, Chen & Harris, 1970, Stanciu et al., 1977, Bombeck et al., 1987, Radmark & Pettersson 1989, Slon et al., 1992, SINGH et al., 1994). Estudos clínicos e experimentais demonstraram que o comprimento do EIE exposto à pressão da cavidade abdominal, à semelhança de um mecanismo valvular, tem um importante papel na prevenção do refluxo (Bombeck et al., 1987, Radmark & Pettersson, 1989). Também foi demonstrado, que a competência da cardia em prevenir o RGE não depende somente da pressão do EIE e de seu comprimento abdominal, mas também da sua extensão total (Skinner, 1985). Há de ser considerado também o efeito do ângulo agudo de Hiss e a da mucosa rosseta (Goodall & Temple, 1980) e a ação da crura diafragmática (Hinder et al., 1994). Estudos recentes reconhecem que o relaxamento transitório do EIE e o retardo do esvaziamento gástrico, são fatores de grande importância na fisiopatologia da DRGE (Dent et al., 1980, Dodds et al., 1982, Dent et al., 1988, Mittal & McCallum 1988, Mittal et al., 1995, Schoeman et al., 1995).

Vários estudos têm demonstrado que a funduplicatura realizada através da laparotomia determina um significativo aumento na pressão basal do EIE (Goodall & Temple, 1980). Estes mesmos resultados também foram obtidos

através da funduplicatura à Nissen realizada por videolaparoscopia (Hinder et al., 1994). Em um estudo realizado por Ireland et al. (Ireland et al., 1984) em 18 pacientes submetidos à Nissen funduplicatura aberta, foi sugerido que a pressão residual do EIE era o principal mecanismo anti-refluxo após esta cirurgia. Também em um estudo de Kiroff e colaboradores (Kiroff et al., 1984) em 41 pacientes, foi demonstrado um significativo aumento na pressão residual do EIE à deglutição de água, após cirurgia aberta. Johnsson et al. (Jonhsson et al., 1997), demonstraram que a funduplicatura diminui a ocorrência de relaxamentos transitórios do EIE induzidos pela dilatação gástrica.

A indicação para o tratamento cirúrgico é a falha no tratamento clínico. A necessidade de terapia medicamentosa prolongada, os custos desse tratamento, a idade do paciente, o tipo e a intensidade dos sintomas, a presença de epitélio de Barrett e a estenose, são fatores que favorecem a indicação da cirurgia (Richardson et al., 1997). Baseados nestes critérios, a cirurgia foi indicada para os pacientes por nós avaliados.

Para que o tratamento cirúrgico seja efetivo é necessário que seus objetivos sejam atingidos sem complicações, permitindo ao paciente uma boa qualidade de vida não necessitando de suporte medicamentoso ou restrição dietética. Assim o sucesso do procedimento poderá ser determinado pelo desaparecimento dos sintomas, pela evidência da redução do refluxo para níveis fisiológicos à pHmetria e evidência manométrica que o defeito da cárdia foi corrigido (Pursnani Sataloff, Zayas, et al., 1997, Collet, Cadière, 1995, DeMeester, Bonavina, Albertucci, 1986, DeMeester, Peters, 1995, Lopes, 1998).

Pacientes que apresentam sintomas de RGE após tratamento cirúrgico indicam uma provável falha do tratamento. Aqueles que referem dificuldade de alimentar normalmente e desconforto importante após e durante a alimentação, também falam à favor de uma provável falha cirúrgica. A dor torácica recorrente e a disfagia são os mais comuns sintomas relatados pelos pacientes no pós-operatório. Estes sintomas são frequentes nos primeiros dias após a cirurgia tendendo a desaparecer com o passar do tempo, sendo que a disfagia pode

permanecer até 3 meses após a cirurgia. Esta tende a desaparecer progressivamente, às vezes este tempo se estende como se estivesse ocorrendo uma adaptação à correção cirúrgica. Mas a sua persistência e de intensidade considerável poderá indicar uma falha da correção cirúrgica (Pursnani Sataloff, Zayas et al., 1997, Collet, Cadière, 1995, DeMeester, Bonavina, Albertucci, 1986, DeMeester, Peters, 1995, Lopes, 1998, Slim 2000).

Um estudo realizado por DeMeester & Peters (DeMeester, Peters, 1995), de 65 pacientes que necessitaram de reoperação após cirurgia anti-refluxo, mostrou que a causa mais frequente de falha cirúrgica foi a localização incorreta da funduplicatura (31%). Depois, a perda parcial ou total da funduplicatura (21%), seguido da herniação da funduplicatura para o tórax (18%), erro no diagnóstico inicial (15%), erro na seleção do procedimento (8%) e finalmente funduplicatura muito apertada ou muito longa (7%).

A abordagem dos pacientes que tiveram uma falha do tratamento cirúrgico deverá ser bastante criteriosa, utilizando-se a propedêutica disponível para escolher a melhor conduta a ser adotada. Além dos exames convencionais, a análise motora do esôfago através da manometria é fundamental nestes casos (DeMeester, Peters, 1995).

Considerando a polêmica e controvérsias sobre a questão da disfagia, foi que elaboramos o presente trabalho.

5.2- Casuística

5.2.1- Pacientes

Na seleção de pacientes, foram incluídos neste estudo somente aqueles com disfagia persistente, ou seja, aqueles com disfagia com 6 meses ou mais de evolução após a cirurgia. No período inicial após a funduplicatura este é um sintoma frequente, sendo relativamente comum até a sexta semana de

pós-operatório (DeMmester & Peters, 1995, McAnena et al., 1995), mas a sua manutenção traz grande desconforto para o paciente uma vez que o impede de alimentar-se normalmente. Todos os pacientes selecionados persistiram com disfagia a alimentos sólidos no pós-operatório mantendo dificuldade de alimentar-se normalmente. É importante ressaltar, que nenhum dos pacientes referia disfagia antes da cirurgia.

A faixa etária média dos pacientes foi de 48 anos e a ocorrência da afecção entre os sexos mostrou um predomínio no sexo feminino (65,8%). Isto não quer dizer que esta seja uma taxa que reflita a incidência de DRGE na população em geral, isto porque estes pacientes foram encaminhados de outras instituições com disfagia persistente após o tratamento cirúrgico para a DRGE. Então, o predomínio do sexo feminino foi em relação aos pacientes encaminhados para o diagnóstico e tratamento da disfagia persistente no pós-operatório. Isto também não quer dizer que exista uma maior incidência de disfagia no pós-operatório nas pacientes do sexo feminino. Estes dados mostram apenas que neste grupo de estudo ocorreu este predomínio, mas não existe relação entre a ocorrência de disfagia no pós-operatório de tratamento para DRGE, em relação ao sexo.

A menor faixa etária neste grupo em estudo foi de 30 anos de idade, e julgamos que isto deveu-se provavelmente ao fato de se buscar a terapêutica cirúrgica após um período longo de tratamento clínico, juntamente com o fato de as drogas atuais inibidoras das bombas de prótons (IBP) serem capazes de proporcionar alívio prolongado dos sintomas nestes pacientes.

5.2.2- Avaliação endoscópica pré-operatória

Os graus de esofagite antes da cirurgia, nos pacientes estudados que apresentavam disfagia, predominaram as formas leve e moderada, perfazendo 100% dos casos com esofagites A e B da classificação de

Los Angeles. Apenas dois pacientes tinham um segmento curto de epitélio de Barrett, no esôfago distal. Todos eram portadores de hérnia hiatal. Há uma maior associação entre a hérnia de hiato e a DRGE, nas formas da doença que se manifestam por esofagite erosiva (Ott et al., 1985, Berstad et al., 1986).

A ausência de formas mais graves de esofagite, foi interpretado como sendo decorrente do fato destes pacientes fazerem uso contínuo e prolongado de inibidores de bomba protônica (IBP), drogas estas consideradas como potentes inibidores da secreção ácida gástrica e capazes de propiciar cicatrização de lesões decorrentes do RGE.

5.2.3- Avaliação endoscópica pós-operatória

O exame endoscópico realizado no mínimo após 6 meses do tratamento cirúrgico dos pacientes portadores de disfagia, revelou desaparecimento da esofagite em todos os pacientes. Os dois pacientes que tinham um pequeno segmento de epitélio de Barrett mantiveram esta alteração. Não houve descrição de qualquer resistência na passagem do aparelho de endoscopia, do esôfago para o estômago. Na análise da funduplicatura, à retrovisão, notou-se que esta estava ajustada ao aparelho não havendo espaço livre entre eles, tratando-se de funduplicatura com envolvimento total do aparelho por pregas gástricas, imediatamente abaixo do anel diafragmático. Isto indica, endoscopicamente, que tratava-se de funduplicaturas continentais e com localização intra-abdominal.

O desaparecimento da esofagite é explicado pela contenção do RGE e conseqüente cicatrização das lesões esofágicas. O fato das funduplicaturas estarem na região intra-abdominal ou no máximo ao nível do hiato diafragmático, mostra que não ocorreu uma migração das mesmas para o tórax.

O exame endoscópico foi fundamental para a avaliação destes pacientes, sendo este exame de suma importância para os pacientes que apresentam sintomas de disfagia prolongada no pós-operatório ou mesmo sintomas de DRGE.

5.2.4- Avaliação radiológica

O estudo radiológico contrastado do esôfago foi realizado em todos os pacientes operados e portadores de disfagia, sendo que 6 apresentaram retardo do esvaziamento do contraste baritado e discreto afilamento no esôfago distal. Pequena dilatação esofágica foi observada em 4 casos. Os demais pacientes tiveram exame radiológico normal.

Posteriormente, na investigação diagnóstica dos pacientes com alterações radiológicas, quatro pacientes tiveram o diagnóstico de megaesôfago e os outros dois, diagnóstico de espasmo difuso. Entre os portadores de megaesôfago, a pequena dilatação do esôfago deveu-se provavelmente ao fato de tratar-se de fase inicial da doença.

Analizando 39 pacientes no pós-operatório imediato de funduplicatura por VDL, Lopes (Lopes, 1998) encontrou um retardo no esvaziamento do contraste baritado neste grupo. Em nosso estudo realizado, apenas 6 pacientes apresentavam retardo no esvaziamento do contraste, mas o exame radiológico nestes pacientes foi realizado no mínimo 6 meses após a cirurgia. No pós-operatório imediato, há um edema na região da cirurgia e alterações inflamatórias, alterações anatômicas e efeito da presença da funduplicatura (Tew et al., 1997). Alguns desses fatores ou associação entre eles, explicariam o retardo no esvaziamento do contraste no grupo estudado por Lopes. Com o passar do tempo o edema desaparece, bem como as alterações inflamatórias locais.

O estudo radiológico foi importante, pois a presença do retardo do esvaziamento do contraste chamou a atenção para uma alteração mais significativa da motilidade esofágica.

5.2.5- Avaliação manométrica

A manometria esofágica permite a avaliação pressórica do EIE em repouso bem como o estudo de seu relaxamento à deglutição, e também, a mensuração de sua pressão residual (PR) após a deglutição. Também é possível de obter-se o comprimento deste esfíncter.

No presente estudo, utilizamos duas variantes de medida da pressão do EIE em repouso, a pressão expiratória máxima (PEM) e a pressão respiratória média (PRM). Em nosso meio, Lemme et al., (Lemme et al., 2000) analisaram 32 voluntários sadios visando obter um padrão de normalidade para brasileiros da pressão do EIE pela PEM, utilizando-se a manometria com perfusão contínua. Outros estudos de diferentes autores (Haddad, 1970, Dodds et al., 1982, Boyle et al., 1985, Dent et al., 1988), também preconizam o estudo desta variante que é medida no ponto final da expiração, uma vez que neste ponto a ação dos pilares diafragmáticos é mínima, e assim, conseguiria-se medir a pressão real do EIE.

Em relação à PRM, outros autores (Welch & Gray, 1982, Richter et al., 1987, Zaninotto et al., 1988, Katzka et al., 1995) adotam também esta variante no estudo do EIE, pois consideram que a contribuição do pilar diafragmático sobre o tônus do EIE deve ser levada em consideração. Na análise das variantes técnicas de mensuração da pressão do EIE e sua relação com o RGE, Brandalise julga que a PRM deva ser rotineiramente avaliada quando se estuda o tônus pressórico do EIE (Brandalise, 2001).

No presente estudo como trata-se de pacientes submetidos à funduplicatura, julgamos importante a avaliação da PRM, uma vez que é realizada também uma aproximação dos pilares diafragmáticos proporcionando

externamente um aumento da pressão do EIE, além daquele originado pela funduplicatura.

Este estudo baseia-se em pacientes submetidos à cirurgia para tratamento de hérnia hiatal e DRGE, assim os valores de referência para a PR baseados em indivíduos sadios poderiam ser diferentes daqueles de pacientes operados. Então, utilizamos como valores de referência para a PR o estudo de 19 pacientes que utilizamos como controle. Estes já tinham mais de 6 meses de cirurgia, submetidos à funduplicatura total por videolaparoscopia, com dados demográficos semelhantes aos pacientes estudados, que não apresentavam nenhum sintoma no pós-operatório, que tinham esôfago com mucosa endoscopicamente normal e a funduplicatura era continente, com pregas gástricas envolvendo totalmente o endoscópio e localizadas na região intra-abdominal. Estes pacientes controle, também foram submetidos a avaliação manométrica com análise do EIE e do corpo esofágico.

Em ambos os grupos, observamos valores maiores da PRM em relação a PEM o que já era de certa forma esperado devido à aproximação dos pilares diafragmáticos durante a cirurgia, além da realização da funduplicatura. Comparando-se os valores destas variantes técnicas de medida da pressão do EIE, da PRM com a PEM, no grupo de pacientes assintomáticos houve uma diferença significativa entre estes valores ($p < 0.0001$). Também nos pacientes com disfagia, os valores entre a PRM e a PEM tiveram uma diferença significativa ($p < 0.0001$).

Na avaliação estatística da PEM, não houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo dos pacientes com disfagia. O mesmo ocorreu quando comparamos a PRM entre os dois grupos. Já na avaliação da PR entre os dois grupos, houve diferença significativa entre os sem sintomas em relação aos pacientes com disfagia. Estes achados são semelhantes aos descritos por Mathew et al., (Mathew et al., 1997), que também encontraram somente a PR com valores de significância estatística no pós-operatório de pacientes com disfagia para líquidos. No estudo de Slim et al., (Slim et al., 2000), comparando pacientes

assintomáticos com pacientes portadores de disfagia no pós-operatório, o valor da PEM foi significativamente maior no grupo de pacientes sintomáticos. Mas em seu estudo, não foram avaliadas a PRM e a PR.

Vários estudos demonstraram um significativo aumento na pressão basal do EIE após cirurgia, em grupos de pacientes com DRGE e que apresentavam baixa pressão basal do EIE (Hinder et al., 1994, McAnena et al., 1995, Slim et al., 2000). Estudos mais recentes demonstraram que o relaxamento transitório do EIE é o responsável pela maioria dos episódios de refluxo em indivíduos sadios (Mittal et al., 1995), e um número consideravelmente maior em pacientes portadores de DRGE (Dent, 1987, Kawahara et al., 1997). Johnsson et al., (Johnsson et al., 1997) demonstraram que a funduplicatura diminui a ocorrência do número de relaxamentos transitórios, explicando assim a eficácia da funduplicatura, especialmente nos pacientes que tinham níveis da pressão basal do EIE normal. Neste mesmo estudo de Johnsson et al., a pressão basal do EIE não foi significativamente modificada pela funduplicatura. Entretanto, houve um significativo aumento da pressão residual durante a deglutição de água, após a funduplicatura. No estudo de Pursnani et al., (Pursnani et al., 1997) onde 20 pacientes foram submetidos à funduplicatura por videolaparoscopia para tratamento da DRGE, nenhum deles apresentava hipotonia do EIE antes da cirurgia, aliás 4 pacientes tinham pressão de repouso do EIE acima do normal. Na análise deste grupo após a cirurgia anti-refluxo, a média da pressão residual durante o relaxamento induzido pela deglutição de água foi significativamente maior do que àqueles obtidos antes da cirurgia, corroborando os resultados obtidos com a cirurgia aberta. Assim estes autores concluem, que um dos mecanismos anti-refluxo após a funduplicatura por videolaparoscopia é um aumento da pressão residual e a não ocorrência de um completo relaxamento do EIE.

Em nosso estudo, houve uma diferença significativa entre os valores da PR, comparando os pacientes operados que tinham disfagia com aqueles submetidos à funduplicatura e que não tinham sintomas. O mesmo não ocorreu

quando comparamos os valores da PEM e PRM, entre os assintomáticos e aqueles que tinham disfagia. Neste caso, não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos. Então, em nosso grupo de estudo o fator mais importante foi a diferença de valores da PR entre os dois grupos.

Granderath et al., (Granderath et al., 2005), chamam a atenção em sua análise de pacientes com disfagia prolongada no pós-operatório de fundoplicatura por videolaparoscopia, que na maioria dos pacientes tratava-se de um problema mais relacionado ao fechamento do hiato diafragmático do que da válvula anti-refluxo propriamente dita. Mas em seu estudo envolvendo 50 pacientes, estes apresentavam imagens radiológicas sugerindo uma alteração envolvendo o fechamento do hiato diafragmático, onde 18 tinham sinais radiológicos de “obstrução” acima da crura diafragmática, 27 tinham migração total ou parcial da válvula para o tórax, e 5 pacientes sugeriam uma “estenose” ao nível da válvula. Diferentemente deste estudo, a maioria de nosso grupo avaliado tinha estudo radiológico dentro da normalidade.

Iniciamos nosso estudo (Morais et al.,1999, Moraes et al., 2001), utilizando os dados obtidos com os pacientes portadores de disfagia persistente, comparando-os com um grupo de pacientes também submetidos a fundoplicatura, com idades semelhantes e que estavam totalmente assintomáticos no pós-operatório. Ambos os grupos foram estudados após (no mínimo) 6 meses do tratamento cirúrgico, com exceção dos 4 pacientes portadores de megaesôfago que foram reoperados precocemente. A explicação encontrada para o fato destes pacientes com megaesôfago não terem disfagia antes da cirurgia, deve-se ao fato de serem portadores de hérnia hiatal e conseqüentemente não tinham uma barreira efetiva ao nível do EIE. Com a confecção de uma fundoplicatura passou-se a ter uma barreira efetiva, mas o peristaltismo esofágico estava ausente. Assim, o equilíbrio que existia para o progressão do bolus foi rompido com a criação desta barreira para o RGE através da fundoplicatura. Tratava-se também de pacientes com megaesôfago em fase inicial, pois havia uma pequena dilatação esofágica ao exame de RX contrastado do esôfago. Cabe ressaltar,

que é importante não confundir esta alteração, com a “pseudo-acalasia” decorrente de uma válvula anti-refluxo muito apertada levando o paciente a um quadro de afagia no pós-operatório imediato. Nestes casos após a cirurgia corretiva, a manometria esofágica mostra ondas com peristaltismo normal. Em nosso grupo de estudo, os 4 pacientes reoperados desfazendo-se a funduplicatura a Nissen, o corpo esofágico mantinha o mesmo padrão de ondas sincrônicas, no estudo manométrico.

As alterações da motilidade do corpo do esôfago estão frequentemente associadas à DRGE, uma vez que em torno de 25% dos pacientes com sintomas não muito acentuados de doença do refluxo apresentam alterações de motilidade, enquanto 50% dos pacientes com sintomas intensos têm alterações na motilidade esofágica (Gill et al., 1986, Kahrilas et al., 1986). Entretanto, há muita controvérsia sobre este tema não sabendo se a alteração da motilidade do esôfago é causa ou consequência da DRGE (Bremmer et al., 1994). A função adequada do peristaltismo esofágico é importante na prevenção da esofagite péptica, uma vez que o peristaltismo primário remove o refluxo ácido enquanto a saliva tende a neutralizá-lo (Castell et al., 1993, Kahrilas et al., 1988). Pacientes com alteração da motilidade esofágica têm uma maior prevalência e gravidade da disfagia, sintomas respiratórios, e dor torácica, em comparação com aqueles que têm função motora esofágica normal (Bremner et al., 1994). Em nosso estudo, 10 pacientes eram portadores de MEI e desenvolveram disfagia persistente no pós-operatório. Entre estes pacientes, a metade tinha PR de 7mmHg, portando na mesma faixa dos pacientes controle, e nos demais esta pressão estava entre 14 e 16mmHg. Não houve diferença significativa entre os valores da PR deste grupo de pacientes, em relação ao grupo assintomático. A explicação para a persistência desta disfagia, também deve-se ao fato de que todos eram portadores de hérnia hiatal e esofagite, conseqüentemente não tinham uma barreira eficiente ao nível do EIE. Assim, antes da cirurgia, mesmo sendo portadores de uma “bomba propulsora” esofágica ineficiente a ausência de uma barreira efetiva favorecia a passagem do bolus. Mas com criação de uma barreira efetiva através da funduplicatura, esta bomba propulsora não foi mais capaz de conduzir o bolus

adequadamente, surgindo assim a disfagia. As alterações manométricas de hipocontratilidade esofágica foram há alguns anos atrás, por Kahrilas et al., (Kahrilas et al., 1988), incluídas nas funções anormais de transporte incompleto do bolus através do esôfago, no estudo realizado sobre os efeitos das alterações do peristaltismo sobre o volume do clearance esofágico.

Em nosso grupo de estudo, as alterações referentes à MEI eram muito importantes. Apenas dois pacientes tinham ondas 100% peristálticas, mas apresentavam hipocontratilidade acentuada do corpo esofágico. Um com todas as ondas com amplitude abaixo de 30mmHg e o outro com 80% das ondas com amplitude menor de 30mmHg. Os demais além de hipocontratilidade apresentavam ondas aperistálticas ou não propagadas variando de 30 a 50% das deglutições estudadas. Assim, julgamos que dentro dos critérios diagnósticos da MEI, podemos ter pacientes com alterações dentro do limite mínimo para sua inclusão e outros com alterações intensas. Então, dentro desta mesma entidade, existe uma importante variação de alterações manométricas, sendo algumas delas intensas e que conseqüentemente trarão sintomas mais acentuados para os pacientes. Diante disso, acreditamos que melhores estudos deverão ser desenvolvidos para fazer uma divisão entre as alterações manométricas encontradas na MEI, e suas possíveis repercussões em cada paciente.

Em relação aos três pacientes que tiveram o diagnóstico de EQN, todos com amplitude média acima de 200mmHg, dois tinham PR nos mesmos níveis do grupo controle e um deles com PR elevada (15mmHg). É provável que esta hipercontratilidade do corpo esofágico nos dois pacientes com PR igual ao grupo controle, já existia antes da cirurgia. Mas, no outro paciente com PR de 15mmHg é difícil de se afirmar se é conseqüência da cirurgia ou não. Com exceção deste paciente, todos os demais que tinham PR elevada não tinham ondas esofágicas de alta amplitude.

Em relação aos três pacientes portadores de EDE, julgamos que como no caso dos pacientes portadores de megaesôfago, a presença da hérnia hiatal com hipotonia do EIE pode ter contribuído pela ausência de disfagia antes da

cirurgia. Os episódios ocasionais de dor torácica relatada antes da cirurgia, tanto nos pacientes com EQN e EDE, foram interpretados como decorrentes do refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago. Mas na realidade, também poderiam ser decorrentes destes distúrbios de motilidade esofágica. Entre os pacientes com EDE, um tinha PR dentro da normalidade e os outros dois com PR elevada (14mmHg). Estes dois últimos apresentaram ao RX, um afinamento do esôfago distal com discreto retardo de esvaziamento do contraste. Isto sugere que além do distúrbio de motilidade do esôfago também poderia ter ocorrido uma falha técnica na cirurgia estando a fundoplicatura muito apertada ou o hiato diafragmático muito apertado.

Em relação aos distúrbios de motilidade presente nos pacientes com disfagia, acreditamos que estes não foram decorrentes da cirurgia, devido a grande variedade de dismotilidade encontrada em nosso grupo de estudo. Sabemos que uma falha técnica na realização de uma fundoplicatura poderá ocasionar um distúrbio de motilidade esofágica, mas neste nosso grupo de estudo havia várias alterações de motilidade e por este motivo julgamos que não seriam decorrentes da cirurgia. Mas a única maneira de afirmarmos isto categoricamente, seria se estes pacientes tivessem realizado manometria esofágica previamente ao tratamento cirúrgico. Isto reforça a idéia da importância do estudo manométrico no pré-operatório de tratamento cirúrgico da DRGE. Na técnica adequada de realização da fundoplicatura o que poderá ocorrer no pós-operatório imediato, é um edema na região da cirurgia e alterações inflamatórias, alterações anatômicas e efeito da presença da fundoplicatura (Tew et al, 1997).

Entre o total de 41 pacientes, oito tinham peristaltismo normal, PEM e PRM dentro da normalidade, e PR nos mesmos níveis do grupo controle. Assim, consideramos como estudo manométrico dentro da normalidade não havendo uma alteração manométrica que justificasse a disfagia. Uma fundoplicatura estando rodada poderia explicar estes casos, mas não havia uma descrição endoscópica neste sentido. Segundo DeMeester & Peters, a disfagia pós-operatória é decorrente do relaxamento incompleto do EIE

(PR elevada), ou a uma alteração da “bomba esofágica”, a uma constrição ou a combinação destes fatores. Em 65 reoperações de pacientes submetidos à fundoplicatura, estes mesmos autores encontraram como causas de falhas na cirurgia, os seguintes fatores: erros no diagnóstico e indicação (15%), erros na seleção da técnica operatória (8%), localização incorreta da fundoplicatura (31%), fundoplicatura muito apertada ou muito longa (7%), herniação da fundoplicatura (18%) e fundoplicatura desfeita (21%). Excetuando estes três últimos, qualquer dos demais fatores, poderiam ser levados em consideração para justificar a disfagia desses oito pacientes.

Recentemente, Granderath e colaboradores (Granderath et al., 2005) analisando um grupo de 50 pacientes com disfagia persistente ou recorrente após fundoplicatura, concluíram que na maioria dos pacientes avaliados a causa estava relacionada ao fechamento do hiato diafragmático.

Alguns autores defendem que as alterações da motilidade esofágica encontradas nos exames manométricos no pré-operatório, não interferem nos sintomas apresentados no pós-operatório utilizando-se fundoplicatura total (Fibe et al., 2001, Strate et al., 2008). Diante dos dados por nós encontrados, não estamos totalmente seguros com esta informação, uma vez que nestes estudos não existe uma caracterização das alterações manométricas encontradas, não sendo possível de saber o grau de alteração da função do esôfago no pré-operatório. Em nosso grupo de estudo, fizemos uma avaliação criteriosa dos distúrbios de motilidade e os dividimos em grupos. Assim vimos que, quanto mais grave era alteração motora esofágica maior era a intensidade da disfagia. Também, ficou demonstrado em nosso estudo que os distúrbios de motilidade foram significativamente maiores nos pacientes que tinham disfagia em comparação com os pacientes assintomáticos. Exibimos a figura de um traçado manométrico de um dos pacientes portadores de MEI (Figura 7) que desenvolveu disfagia persistente após a fundoplicatura. Tratava-se de um jovem do sexo masculino de 32 anos de idade com alterações importantes no corpo do esôfago, e tinha os valores pressóricos ao nível do EIE (PEM, PRM e PR) nos mesmos

níveis do grupo de pacientes assintomáticos. Este doente relatava que o desconforto após a cirurgia era muito superior ao pré-operatório, sendo que havia procurado o tratamento cirúrgico devido à queda da sua qualidade de vida com os sintomas da DRGE. Acharmos difícil de concordar, que uma funduplicatura à Nissen neste caso exemplificado com parte do registro manométrico, não vá causar uma disfagia persistente, uma vez que a bomba esofágica é muito ineficiente. Outro fator a se considerar, é que o tratamento da disfagia nestes casos é muito difícil. Neste caso em particular, várias sessões de dilatações não resolveram a disfagia.

Dentro deste mesmo raciocínio, mostramos duas figuras de EDE (Figuras 3 e 4) correspondentes a mais um dos doentes disfágicos pós-funduplicatura, onde se vê claramente contrações repetitivas e simultâneas, com algumas ondas de amplitude muito elevadas. A disfagia persistente deste doente com grande comprometimento da sua qualidade de vida, com grande dificuldade de alimentar-se, levou o grupo de cirurgia do esôfago e estômago da UNICAMP a fazer uma reoperação desfazendo-se a funduplicatura à Nissen, e praticassem uma cardiomiectomia com uma funduplicatura parcial, que trouxe o desaparecimento da disfagia (embora o traçado manométrico do corpo do esôfago fosse praticamente o mesmo após a reoperação) com o paciente relatando grande melhora da sua qualidade de vida. Antes da cirurgia, foram efetuadas dilatações esofágicas sem sucesso. A nosso ver, esta funduplicatura para tratamento da DRGE não poderia ser feita neste doente.

Deixando de lado os pacientes com megaesôfago, pela obviedade da contra-indicação da cirurgia anti-refluxo, um grupo de pacientes por nós analisados tinham importantes alterações da motilidade esofágica que contribuíram para o surgimento da disfagia. Há anos atrás, em 1988, Kahrilas et al., demonstraram que as alterações manométricas de hipocontratilidade esofágica não eram capazes de fazer o transporte adequado do bolus através do esôfago. Com isso, julgamos que melhores estudos com caracterização rigorosa dos distúrbios de motilidade do esôfago necessitam ser

efetuados antes de generalizar que funduplicaturas à Nissen podem ser praticadas nos doentes portadores de DRGE e que também possuam distúrbio da motilidade do corpo do esôfago.

Os dados de literatura mostram que a funduplicatura à Nissen é a que traz melhor controle do RGE, e em alguns trabalhos autores afirmam que também pode ser realizada em pacientes que possuam distúrbio de motilidade do esôfago (Fibe et al., 2001, Strate et al., 2008). Mas a nosso ver, a afirmativa generalizando o seu emprego frente a distúrbios de motilidade sem caracterizá-los é um tanto arriscado. As alterações importantes da motilidade esofágica não são frequentes, e diante disso funduplicaturas à Nissen realizadas dentro dos padrões técnicos freqüentemente não causam disfagia persistente. Mas, pacientes com alterações importantes da motilidade esofágica e/ou da fisiologia do EIE formam um grupo à parte, que poderão desenvolver disfagia persistente como demonstrado neste nosso estudo. Nem todos os cirurgiões são estudiosos da fisiologia esofágica, e quando lêem uma publicação deste tipo passam a julgar que a funduplicatura total poderá ser realizada em todos os pacientes portadores de DRGE e que tenham associado um distúrbio de motilidade do esôfago. Não esperam que uma disfagia persistente possa a vir ocorrer, uma vez que estão amparados nos dados de publicações científicas.

Em resumo, este estudo demonstra que a disfagia que poderia estar presente em determinados distúrbios de motilidade em pacientes portadores de uma barreira efetiva para o RGE, pode não revelar-se quando há a presença de hérnia hiatal e incompetência do EIE. Nestes casos, a manometria pré-operatória poderia levar a uma análise mais profunda sobre a melhor conduta a ser tomada em pacientes portadores de DRGE e hérnia hiatal, e que também possuam alterações importantes da motilidade do esôfago. NASI e colaboradores (NASI et al., 2001) chamam a atenção, afirmando que “é conveniente evitar-se condutas inflexíveis, analisando cada caso individualmente, para sugerir ou não a mudança do tipo de operação em função da atividade motora do corpo do esôfago”. A manometria também é relevante na avaliação dos pacientes com

disfagia persistente no pós-operatório de funduplicatura, pois ficou evidente o número de variações encontradas tanto no estudo do EIE bem como do corpo esofágico, contribuindo o estudo manométrico para serem adotadas as melhores condutas na abordagem destes casos.

5.2.6- Considerações finais

No estudo dos pacientes com disfagia persistente após serem submetidos à funduplicatura, a manometria foi de grande importância para entender o que poderia contribuir para a persistência deste sintoma. Estes pacientes não foram operados pelo mesmo grupo, sendo que a maioria foi encaminhada para que fosse feita uma análise buscando-se um diagnóstico e também uma conduta terapêutica que pudesse aliviar os sintomas destes pacientes. Todos os pacientes foram submetidos à cirurgia laparoscópica utilizando-se a técnica de Nissen, e nenhum deles tinha estudo manométrico no pré-operatório. A cirurgia videolaparoscópica ganhou popularidade nos últimos anos e também segurança na utilização do método, devido ao fato de se obter resultados semelhantes àqueles conseguidos através da cirurgia convencional, e propiciando os benefícios da cirurgia pouco invasiva (Pessaux et al., 1993, Paula et al., 1994, McKernan, 1994, Hinder & Filipi, 1994, Acroyd et al., 2004, BAIS et al., 2000, Laine et al., 1997, Nilson et al., 2000). Pode ser que devido a este fato, o tratamento cirúrgico passou a ser indicado mais precocemente e que também tenha ocorrido um aumento no número de pacientes operados, principalmente na população mais jovem. O que não sabemos é se estes doentes são operados por cirurgiões experientes que dominam a técnica da cirurgia laparoscópica avançada. É fundamental que este tipo de cirurgia, seja realizada em centros que tenham equipes cirúrgicas experientes.

A manometria esofágica não é disponível em muitos centros de nosso país, tornando o acesso muitas vezes difícil para os pacientes que serão submetidos a tratamento cirúrgico. Também nos parece que nem todos os cirurgiões de nosso país usam a manometria rotineiramente no pré-operatório de

cirurgia para a doença do refluxo gastroesofágico. Os pacientes por nós estudados beneficiar-se-iam com este método de diagnóstico na avaliação pré-operatória, pois identificamos pacientes nos quais este tipo de cirurgia estava contra-indicada, e outros com alterações acentuadas da motilidade esofágica, onde um estudo criterioso fazia-se necessário para saber qual a melhor conduta a ser tomada no tratamento da DRGE. Em determinadas alterações, julgamos que o tratamento clínico possa ser prolongado antes de optar pelo tratamento cirúrgico. Os pacientes portadores de espasmo difuso do esôfago bem como aqueles com alterações manométricas importantes nos casos de motilidade esofágica ineficaz, a nosso ver fazem parte deste grupo. Sabe-se que, as alterações da motilidade do corpo do esôfago estão frequentemente associadas à DRGE, uma vez que 25% dos pacientes com sintomas não muito acentuados podem ter estas alterações, enquanto 50% dos pacientes com sintomas intensos têm alterações de motilidade (Gill et al., 1986, Kahrilas et al., 1986). Assim, acreditamos que a manometria esofágica no pré-operatório tem grande valor e poderá trazer uma tranqüilidade maior para o cirurgião na indicação do tratamento cirúrgico.

Levando-se em consideração o grande desconforto vivido pelo paciente com disfagia persistente pós-funduplicatura, o médico necessita de dados para decidir o que fazer para tentar aliviar o sofrimento destes doentes. Diante disso, a manometria é um meio propedêutico fundamental para traçar a melhor conduta terapêutica, sendo imprescindível a sua realização. Analisando o grupo de pacientes por nós estudados, sem a manometria, não seria possível traçar um tratamento adequado uma vez que sem este método não seria possível de diagnosticar as alterações da motilidade esofágica que contribuíram para o surgimento da disfagia. Também, a análise manométrica do EIE após a cirurgia permite a análise das variantes de sua pressão (PEM, PRM e PR), sendo que a PR assume importante papel no surgimento da disfagia quando atinge valores elevados. Ficou evidente em nosso estudo, que sem a manometria esofágica não é possível de adotar uma conduta adequada para o tratamento dos pacientes com disfagia persistente após funduplicatura para tratamento da DRGE.

Finalizando, a indicação da manometria no pré-operatório também tem grande importância não só para evitar que um paciente portador de acalasia e DRGE seja submetido à uma fundoplicatura para o controle do RGE. Existem outras alterações da motilidade esofágica, além da acalasia, onde um comprometimento significativo da bomba propulsora esofágica poderá desencadear uma disfagia persistente após cirurgia para o tratamento da DRGE. Também é importante, no intuito de se comparar os dados manométricos do pré-operatório com os do pós-operatório, quando um paciente desenvolve sintomas sugestivos de dismotilidade esofágica após o tratamento cirúrgico da DRGE.

6- CONCLUSÃO

Do presente estudo podemos concluir que:

- 1- O fato dos pacientes portadores de disfagia apresentarem alterações da motilidade esofágica em níveis significativamente maiores, quando comparados com os pacientes operados assintomáticos, sugere que estas alterações contribuíram para o surgimento deste sintoma após o tratamento cirúrgico.
- 2- Os pacientes portadores de disfagia, apresentaram níveis de pressão residual significativamente maiores que aqueles dos pacientes assintomáticos. Estes valores mais elevados sugerem que a funduplicatura possa estar apertada ou rodada, ou que também a aproximação dos pilares diafragmáticos esteja sobre tensão. Portanto, a análise da PR tem grande importância na avaliação de pacientes operados para tratamento da DRGE.
- 3- Embora os níveis de PRM fossem maiores em alguns pacientes portadores de disfagia, estes níveis não tiveram diferenças significativas.
- 4- Quanto às medidas do tônus basal do EIE utilizando-se as duas variantes técnicas PEM e PRM e estudando-se isoladamente o grupo assintomático e o grupo com disfagia, constatou-se que os níveis pressóricos encontrados foram significativamente mais elevados na variante técnica PRM. O mais provável é que esta diferença seja devido ao efeito da funduplicatura juntamente com a aproximação dos pilares diafragmáticos. Portanto, a avaliação da PRM, tem grande importância nas avaliações pressóricas do EIE nos pacientes submetidos à cirurgia para tratamento da DRGE.
- 5- A avaliação manométrica pré-operatória traz grande contribuição quando os pacientes desenvolvem sintomas de disfagia persistente após tratamento cirúrgico para a DRGE, pois dessa maneira teremos dados para comparar com as possíveis alterações de motilidade encontradas no pós-operatório, e saber se estas já estavam presentes antes da cirurgia.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Achem SR, Benjamin SB. Esophageal dysmotility (spastic dysmotility). In: Castell DO. The Esophagus, second ed.. New York, Little, Brown and Company, 1995, pp247-268.

Achem SR, Kolts BE, Burton L. Segmental versus diffuse nutcracker esophagus: An intermittent motility pattern. *Am. J. Gastroenterol.*, 88:847-850, 1993.

Ackroyd R, Watson DI, Majeed AW, et al.. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *British J. Surg.*, 91:975-982, 2004.

Agrawal A, Hila A, Tutuian R, Mainie T, Castell DO. Clinical relevance of the nutcracker esophagus: suggested revision of criteria for diagnosis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 40(6):504-509, 2006.

Altschuler SM, Boyle JT, Nixon TE, et al.. Simultaneous reflex inhibition of lower esophageal sphincter and crural diaphragm in cats. *Am. J. Physiol.*, 249:G586-G591, 1985

Andreollo NA, Brandalise NA, Leonardi LS. O teste do carbacol na avaliação manométrica da esofagopatia chagásica. *Rev. Col. Bras. Cir.*, 17:13-18, 1990.

Armstrong D, Bennett Jr, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galimiche JP, et al.. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*, 111: 85-92, 1996.

Ask P, Tibblin L. Effect of time interval between swallows on esophageal peristalsis. *Am. J. Physiol.*, 238:G485-G490, 1980.

Atkinson M, Kramer MP, Wyman SM, Ingelfinger FJ. The dynamics of swallowing - baboon. *J. Physiol. (Paris)*, 64:193-226, 1957.

Bais JE, Bartelsman JF, Bonjer HJ, et al.. Laparoscopic or conventional Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease: randomised clinical trial. The Netherlands Antireflux Surgery Study Group. *Lancet*, 355:170-174, 2000.

Barham CP, Gotley DC, Fowler A, Mills A, Alderson D. Diffuse oesophageal spasm: diagnosis by ambulatory 24 hour manometry. *Gut* 1997; 41:151-155.

Barlow J, Bucton G. The esophageal body: procedures and analysis. In: Evans D; Buchton J. *Clinical Measurement in Gastroenterology*. Vol 1 London, Blakwell Scienci 1997; pp 50-74.

Barrett RT, Bao X, Miselis RR, Altschuler SM. Brain stem localization of rodent esophageal premotor neurons revealed by transneuronal passage of pseudoarabies virus. *Gastroenterology*, 107:728-737, 1994.

Bassoti G, Fiorella S, Germani U, et al.. The nutcracker esophagus: a late diagnostic yield not withstanding chest pain and dysphagia. *Dysphagia*, 13:213-217,1998.

Bassoti G, Battaglia E, Debernardi V, et al. Esophageal dysfunction in scleroderma. Relationship with diseases subsets. *Arthrit Rheum.*, 40:2252-2259,1997.

Bassotti G, Alunni G, Cocchieri M, et al. Isolated hypertensive lower sphincter. Clinical and manometric aspects of an uncommon esophageal motor abnormality. *J. Clin. Gastroenterol.*, 14:285-287,1992.

Baumgarten HG, Lange W. Adrenergic innervation of the esophagus in the cat and Rhesus monkey. *Zellforsch Mikrosk. Anant.*,95:529-545,1969.

Behar J, Biancani P. Effect of cholecystokinin-octapeptide on lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*, 73:57-61,1977.

Bennett JR, Castell DO. Overview and symptom assessment. In: Castell DO - *The esophagus*. 2.ed. Boston, Little, brown and Company, 1995. P.29-39.

Benjamin SB, Castell DO. The "nutcracker esophagus" and the spectrum of esophageal motor disorders. *Curr. Concepts Gastroenterol.*, 5:3,1980.

Benjamin SB, Castell DO. Esophageal causes of chest pain. In: Castell DO, Johnson LF, eds, Esophageal Function in Health and Disease. New York: Elsevier Science, 1983: 85-98.

Berstad A, Weberg R, Larsen IF, Hoel B, Hauer-Jansen M. Relationship of hiatus hernia to reflux oesophagitis. A prospective study of coincidence using endoscopy. Scand. J. Gastroenterol., v.21, p.55-8, 1986.

Bettarello A, Tuttle SG, Grossman MI. Effect of autonomic drugs on gastroesophageal reflux. Gastroenterology, 54:543-551, 1968.

Bettarello A, Pinotti HW. Motilidade normal do esôfago e suas alterações. Rev. Assoc. Med. Bras., 8:185-194, 1962.

Biancani P, Goyal RK, Philips A, et al.. Mechanics of sphincter action. Studies on the lower esophageal sphincter. J. Clin. Invest., 52:2973-2978, 1973.

Blackshaw LA, O'Young E, Gardener M, Dent J, Holloway RH, Malbert CH. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ferret. Gastroenterology, 108:A572, 1995.

Bombeck CT, Dillard DH, Nyhus LM. Muscular anatomy of the gastroesophageal junction and role of phrenoesophageal ligament, autopsy study of sphincter mechanism. Ann. Surg., 164 (4): 645-654, 1966.

Bombeck CT, Vaz O, Desalvo J, Donahue PE, Nyhus LM. Computerized axial manometry of the esophagus. A new method for the assessment of antireflux operation. Ann. Surg., v.206, p.465-472, 1987.

Bonavina L, Evander A, DeMeester TR, Walther B, Cheng SC, Palazzo L, Concannon JL. Length of the distal esophageal sphincter and competence of the cardia. The Am. J. of Surg., v. 151, p. 25-34, 1986.

Boyle JT, Altschuler SM, Nixon TE, Tuchman DN, Pack AI, Cohen S. Role of diaphragm in the genesis of the lower esophageal sphincter pressure in the cat. Gastroenterology, 88:723-730, 1985.

Brand DL, Martin D, Pope CE. Esophageal manometrics in patients with anginal type chest pain. *Am. J. Dig. Dis.*, 23:300,1977.

Brandalise A. Variantes técnicas de mensuração da pressão do esfíncter inferior do esôfago, ao estudo manométrico, e sua relação com o refluxo gastroesofágico, avaliado por pH-metria prolongada. São Paulo, 2001. (Tese - Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

Brazer SR, Borislow DS, Liddle RA. Cholecystokinin is not a major hormonal regulator of lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology*, 99:641-645,1990.

Bremner RM, DeMeester TR, Crookes PF, Costantini M, Hoeft SF, Peters JH, Hagen J. The effect of symptoms and nonspecific motility abnormalities on outcomes of surgical therapy for gastroesophageal reflux disease. *J. Thoracic. Cardiovasc. Surg.*, 107:1244-1249,1994.

Broussard DL, Lynn RB, Wiedner EB, et al.. Solitarily premotor neuron projections to the rat esophagus and pharynx: implications for control of swallowing. *Gastroenterology*, 114:1268-1275,1998.

Burgess JN, Schlegel JF, Ellis FH. Effect of denervation on feline esophageal function and morphology. *J. Surg. Res.*,12:24,1972.

Byrnes CK, Pisko-Dubienski ZA. An anatomical sphincter of the oesophagogastric junction. *Bull. Soc. Int. Chir.* 22:62-68,1963.

Cardiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, Vallot T, Le Guludec D, Mignon M. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut*, 40:167-174,1997.

Cannon WB. Esophageal peristalsis after bilateral vagotomy. *Am. J. Physiol.*, 19:436, 1907.

Carvalho PJPC, Donahue PE, Nyhus LM. Lower esophageal sphincter opening pressure and volume define gastric component of the reflux barrier. In: Little AG, Ferguson MK, Skinner DB, ed. Diseases of the esophagus, New York, Futura Publishing Company 1990.

Carvalho PJPC. Manometria Axial Computadorizada na Doença do Refluxo Gastroesofágico. São Paulo, 1996 (Tese - Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

Castell DO. The nutcracker esophagus. The hypertensive lower esophageal sphincter, and nonspecific esophageal motility disorders. In: Castell DO, eds, Esophageal Motility Testing 2nd ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1994:135-147.

Castell DO. Esophageal manometry prior to antireflux surgery: required, preferred, or even needed? Gastroenterology, 121:214-216,2001.

Castell JA, Dalton CB, Castell DO. Pharyngeal and upper esophageal sphincter manometry in humans. Am. J. Physiol., 258:G173,1990.

Castell JA, Gideon RM, Castell OD. Esophagus. In: Schuster M, ed. Atlas of gastrointestinal motility in health and disease. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1993:134-157.

Catarci M, Gentileschi P, Papi C, Carrara, A, Marrese R, Gaspari AL, Grassi GB. Evidence-Based Appraisal of Antireflux Fundoplication. Ann. Surg. 239(3): 325-37, 2004.

Chen S, Harris LD. Lower esophageal sphincter pressure as an index of lower esophageal sphincter strength. Gastroenterology, v.58, p.157-62,1970.

Christ J, Gidda JS, Goyal RK. Intramural mechanism of esophageal peristalsis: roles of cholinergic and noncholinergic nerves. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 81:3595-3599,1984.

Christensen J, Conklin JL, Freeman BW. Physiologic specialization at esophagogastric junction in three species. *Am. J. Physiol.*, 225:1265-1270,1973.

Christensen J, Bobinson BA. Anatomy of the myenteric plexus of the opossum esophagus. *Gastroenterology*, 83:1033-1042,1982.

Clouse RE, Lustman PJ. Psychiatric illness and contraction abnormalities of the esophagus. *N Engl J Med.*, 31:131,1986.

Clouse RE, Staiano A. Topography of normal and high-amplitude esophageal peristalsis. *Am. J. Physiol.*, 265: G1098-107, 1993.

Clouse RE. Spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterology*, 5:112-127, 1997.

Code CF, Schlegel JF, Kelley ML, et al.. Hypertensive gastroesophageal sphincter. *Proc. Mayo Clin.*, 35:391-399,1960.

Code CF, Schlegel JF. Motor action of the esophagus and its sphincters. In: Code CF, ed *Handbook of physiology*. Washington DC: American Physiology Society, 1968:1821-1840.

Cohen H, et al.. Um consenso latino-americano baseado em evidências sobre a Doença do Refluxo Gastroesofágico. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 18:349-368, 2006.

Cohen S, Laufer I, Snape WJ, et al.. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology*, 79:155-166, 1980.

Cohen S, Lipschutz W. Lower esophageal sphincter dysfunction in achalasia. *Gastroenterology*, 61:814-820,1971.

Coley CM, Barry MJ, Specheler SJ et al.. Initial medical versus surgical therapy for complicated or chronic gastroesophageal reflux disease. A cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 104: A5,1993.

Collet D, Cadière GB. Conversions and complication of laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Surg.*, 169: 622-26,1995.

Collman PI, Tremblay L, Diamant NE. The distribution of spinal and vagal sensory neurons that innervate the esophagus of the cat. *Gastroenterology*, 103:817-822,1992.

Conklin JL, Du C, Murray JA, et al.. Characterization and mediation of inhibitory junction potentials from opossum lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*, 104:1439-1444,1993.

Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C. Laparoscopic Nissen fundoplication. A preliminary report. *Surg. Lapar. Endosc.*, 1:138,1991.

Dallemagne B. Results of laparoscopic management of gastroesophageal reflux disease. In: Paula, AL, Hashiba K, Bafutto M, ed. - *Cirurgia videolaparoscópica*. Goiânia, 1994. p.89.

Dalton CB, Castell DO, Hewson EG. et al.. Diffuse esophageal spasm. A rare motility disorder not characterized by high-amplitude contractions. *Dig. Dis. Sci.*; 36:1025-1028,1991.

Dalton CB, Castell DO, Richeter JE. The changing faces of the nutcracker esophagus. *Am. J. Gastroenterol.*, 83:623-628,1988.

Dalton CB, Castell JA. Measurements and interpretations. In: Castell DO, Castell JA - *Esophageal motility testing*. 2.ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1994. p.61-80.

Dantas RO, Deghaide NHS, Donadi EA. Esophageal motility of patients with Chaga's disease and idiopathic achalasia. *Dig. Dis. Sci.*, 46:1200-1206,2001.

Dantas RO, Oliveira RO, Meneghelli UG. Acalasia idiopática e megaesôfago. In: *Conduitas em Gastroenterologia - Federação Brasileira de Gastroenterologia*. Livraria e Editora Revinter Ltda, 2004;3:38-41.

Dantas RO. Esofagite de refluxo em pacientes com aperistalse esofágica. *Ged*, 10:17-20,1991.

De Troyer A, Rosso J. Reflex inhibition of the diafragma by esophageal afferents. *Neurosci. Lett.*,30:43-46,1982.

DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GL, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann. Surg.*, 184:459-70,1976.

DeMeester TR, Johnson LF. The evaluation of objective measurements of gastroesopohageal reflux and their contribution to patient management. *Surg. Clin. North. Am.*, 56:36, 1976.

DeMeester TR. Surgery for esophageal motor disorders. *Ann. Thorac. Surg.*, 34:225,1982.

DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair en 100 consecutives patients. *Ann. Surg.*, 204:9-40,1986.

DeMeester TR, Peters JH. - Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. In: Castell DO - The esophagus, 2.ed. Boston,Little,Brown and Company, 1995. p.577-617.

DeMeester TR, Wernly JA, Brian GH, et al.. - Clinical and in vitro analysis of determinants of gastroesophageal competence: a study of principles of antireflux surgery. *Am. J. Surg.*, 137:39,1979.

Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, et al.. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J. Clin. Invest.*, 65:256-267,1980.

Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of the lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 29:1020-1028,1988.

Dent J, Holloway RH. Esophageal motility and reflux testing. State-of-the-art and clinical role in the twenty-first century. *Gastroenterol Clin North Am* 25:51-73,1996.

Dent J. Recent views on the pathogenesis of gastro-esophageal reflux disease. *Baillieres Clin. Gastroenterol.*1:727-745,1987.

De Troyer A, Rosso J. Reflex inhibition of the diaaphragm by esophageal afferents. *Neurosci. Lett.*, 30(1): 43-46,1982.

Diamant NE, Sharkawy TY. Neural control of esophageal peristalsis, a conceptual analysis. *Gastroenterology*, 72:546,1977.

Diaz-Rubio ER Diaz-Rubio M. Anatomia funcional del esófago. In: *Transtornos Motores del Aparato Digestivo - Manuel Díaz-Rubio*. Editorial Médica Panamericana, S.A. 1996 - Madrid - España.

Dimarino AJ, Cohen S. Characteristics of lower esophageal sphincter function in symptomatic diffuse esophageal spasm. *Gastroenterology*, 66:1-6,1974.

Dodds WJ, Christensen J, Dent J, et al.. Esophageal contractions induced by vagal stimulation in the opossum. *Am. J. Physiol.* 235:E392-E401,1978.

Dodds WJ, Christensen J, Dent J, et al.. Pharmacologic investigation of primary peristalsis in smooth muscle portion of opossum esophagus. *Am. J. Physiol.*, 237:E561-E566,1979.

Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel JK, Egide MS. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagites. *N. Eng. J. Med.*, 307:1547-1552,1982.

Dodds WJ, Miller WN, Hogan RC, Arndorfer SB, LYdon SB, Stef JJ. Influence of extrinsic forces on intraluminal lower esophgeal sphincter pressure. *Gastroenterology*, 68:885,1975.

Domschke K, Lux G, Mitznegg P, Rösch W, Domschke S, Vloom SR, Wünsch E, Demling L. Relationship of plasma motilin response to lower esophageal sphincter pressure in man. *Scand J Gastroenterol*, 11:81-84,1976.

Dudnick RS, Castell JA, Castell DO. Abnormal upper esophageal sphincter function in achalasia. *Am. J. Gastroenterol.*, 87 (12): 1712-5,1992.

Dunaway PM, Maydonovitch CL, Wong RKH. Characterization of esophageal muscle in patients with achalasia. *Dig. Dis. Sci.*, 45:285-290,2000.

Eckart VF. Clinical presentation and complications of achalasia. *Gastroint. Endosc. Clin. North. Am.*, 11:281-292,2001.

Escandell AO, deHaro LFM, Paricio PP, et al.. - Surgery improves the effective oesophageal peristalsis in patient with gastric esophageal reflux. *Br. J. Surg.*, 78:1095-97,1991.

Eslick GD, Fass R. Noncardiac chest pain: evaluation and treatment. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 32(2):531-552, 2003.

Facchini F, Chiao G, Noga C, Kahrilas P. Swallow induced LES relaxation vs. non-swallow induced LES relaxation, what is a TLESR? [Abstract] *Gastroenterology*, 106:A1025,1995.

Falcão AM, Cenatti A, Nasi A, et al.. Esôfago em quebra-nozes; análise dos sintomas, dos achados endoscópicos e do refluxo gastroesofágico por pHmetria esofágica prolongada. In: XXXV Congresso Brasileiro de Gastroenterologia. Salvador (BA) 1998; 5-62p.

Felix WN, Ceconello I, Zilberstein B, Pinotti HW. Manometry of the lower esophageal sphincter (evaluation of the present status). *ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.*, v.2, p. 121-25, 1987.

Fibbe C, Layer P, Keller J, et al.. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: A prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology*, 121:5-14,2007.

Freidin N, Traube M, Mittal RK, et al.. The hypertensive lower esophageal sphincter. Manometric and clinical aspects. *Dig. Dis. Sci.*, 34:1063-1067,1998.

Fyke Jr FE, Code CF, Schlegel JF. The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. *Gastroenterology*, 86:135-150,1956.

Gama-Rodrigues JJ. Hérnia hiatal por deslizamento. esofagofundogastropexia associada à hiatoplastia - avaliação clínica, morfológica e funcional. São Paulo, 1974 (Tese - Livre Docência - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

Gama-Rodrigues JJ, Bresciani C, Pinto PE, Arab-Fadul R, Maia M, Jureidini R. Esofagite de refluxo e hérnia de hiato por deslizamento - Tratamento por videolaparoscopia. In: *Cirurgia vídeo-laparoscópica e laparoscopia diagnóstica em aparelho digestivo*. São Paulo, Ed. Independente, 1992. p.126

Gatzinsky P, Bergh NP. Hiatal hernia and shortened oesophagus. *Acta. Chir Scand.*, 145:159-166, 1979.

Gatzinsky P, Bergh NP, Axelsonhof B. Hiatal hernia complicated by oesophageal stricture surgical treatment and results. A follow-up study. *Acta. Chir. Scand.*, 145:149-158,1979.

Gilbert RJ, Dodds WJ. Effect of selective muscarinic antagonists on peristaltic contractions in opossum smooth muscle. *Am. J. Physiol.*, 250:G50,1986.

Gill RC, Bowes KL, Murphy PD, Kingma YJ. Esophageal motor abnormalities in gastroesophageal reflux and the effects of fundoplication. *Gastroenterology*, 91:364-369,1986.

Goodall RJR, Temple JG. Effect of Nissen fundoplication on competence of the gastroesophageal junction. *Gut*, v.21:607-13,1980.

Goyal RK, Prasad M, Chabg HY. Functional Anatomy and Physiology and Esophageal Motility. In: *The Esophagus fourth edition* - Castell DO & Richter JE. Lippincott Williams & Walnut, Philadelphia, 2004.

Goyal RK, Rattan S, Said SI. VIP as possible neurotransmitter of non-cholinergic non-adrenergic inhibitory neurons. *Nature*, 288:378-380,1980.

Goyal RK, Rattan S. Genesis of basal sphincter pressure: effect of tetrodotoxin on lower esophageal sphincter pressure in opossum in vivo. *Gastroenterology*, 71:62-67,1976.

Goyal RK. Muscarinic receptor subtypes, physiology and clinical implications. *N. Engl. J.*, 321 (15):1022-9,1989.

Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T, Pointner R. Dysphagia after laparoscopic antireflux surgery: a problem of hiatal closure more than a problem of the wrap. *Surg. Endosc.*, 19(11):1439-46,2005.

Haddad JK. Relation of gastroesophageal reflux to yield sphincter pressures. *Gastroenterology*, v.58, p.175-180,1970.

Hellemans J, Vantrappen G, Janssens J. Electromyography of the esophagus. In: Vantrappen G, Hellemans J. eds. *Diseases of the Esophagus*. New York: Springer, 1974:270.

Henderson JM, Lidgard G, Osborne DH, Carter DC, Heading RC. Lower esophageal sphincter response to gastrin - pharmacological or physiological. *Gut*, 19:99-102,1978.

Herrington JP, Burns TW, Balart LA. Chest pain and dysphagia in patients with prolonged peristaltic contractile duration of the esophagus. *Dig. Dis. Sci.*, 29:134-140,1984.

Hinder RA, Filipi CJ, Wetscher, Neary, DeMeester TR, Perdakis G. Laparoscopic Nissen fundoplication is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease. *Ann. Surg.*, v.220:472-83,1994.

Hirata ES, Mesquita MA, Alves Filho G, Terra CH. O esvaziamento gástrico e a insuficiência renal crônica. *Rev. Bras. Anesthesiol*, v.57 (4):421-30, 2007.

Ho SC, Chang SC, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig. Dis. Sci.*, 47(3):562-656, 2002.

Holloway RH, Penagini R. Criteria for the objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am. J. Physiol.*, 31:128-133,1995.

Holloway RH. Esophageal body motor response to reflux events: secondary peristalsis. *Am J Med.*, 108:20-26,2000.

Howard PJ, Maker L, Pryde A, et al.. Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut*, 33:1011-1015,1992.

Hunter JG. Laparoscopic anti-reflux surgery. In: Paula, A.L.; Hashiba, K.; Bafutto, M. ed. *Cirurgia Videolaparoscópica*. Goiânia 1993;p.165.

Hurst AF. Achalasia of the cardia. *Q.J. med.*, 8:200-202, 1915.

Ireland AC, Holloway RH, Toouli J, Dent J. Mechanisms underlying the antireflux action of fundoplication in the treatment of gastroesophageal reflux. *Aust. N. Z. J. Surg.*, v.54:109-12,1984.

Johnson LF. 24-hour pH monitoring in the study of gastroesophageal reflux. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2:387-399,1980.

Johnsson F, Holloway RH, Ireland AC, et al.. Effect of fundoplication on transient lower esophageal sphincter relaxation and gas reflux. *Br. J. Surg.*, 84:686-9,1997.

Jurica EJ. Motility of denervated mammalian esophagus. *Am. J. Physiol.*, 77:371,1926.

Kachinton U. How do we define non-cardiac chest pain? *Gastroenterol. Hepatol.*,20 Suppl:s2-5,2005.

Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology*, 91:897-904,1986.

Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology*, 94:73-80,1988.

Kahrilas PJ, Wu S, Lin S, et al.. Attenuation of esophageal shortening during peristalsis with hiatus hernia. *Gastroenterology*, 109:1818-1825,1995.

Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. - Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology*, 94:73,1988.

Kahrilas PJ, Lin S, Chen J. - The effect of hiatus hernia on gastroesophageal junction pressure. *Gut*, 4:476-82,1999.

Kamolz T, Bammer T, Pointner R. Predictability of dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication. *Am. J. Gastroenterol.*, 95:408-14,2000.

Kang HY, Lee TS, Lee YP, et al.. Interaction of calmodulin - and PKC-dependent contractile pathways in cat lower esophageal sphincter. *Arch Pharm. Res.*, 24:546-551,2001.

Katz PO, Dalton CB, Wu WC, et al.. Esophageal testing in patients with non cardiac chest pain or dysphgia. *Ann. Inter. med.*, 106:593-597,1987.

Katz PO, Richter JE, Cowan R, et al.. Apparent complete lower esophageal sphincter relaxation in achalasia. *Gastroenterology*, 90:978-983,1986.

Katzka DA, Sidhu M, Castell DO. Hypertensive lower sphincter pressures and gastroesophageal reflux: na apparent paradox that is not unusual. *Am. J. Gastroenterol.*, 90:280-284,1995.

Kawaha H, Blackshaw LA, Lehmann A, Dent J. Responses of the rat lower oesophageal sphincter to vagal efferent activation. *Neurogastroenterol. Motil.*, 9(2):85-97,1997.

Kiroff GK, Maddern GJ, Jamieson, GG. A study of factors responsible for the efficacy of fundoplication in the treatment of gastro-esophageal reflux. *Aust N Z J Surg.*, v.54:109-12,1984.

Kivilaakso E, Barzilai A, Schiessel, et al.. Ulceration of isolated amphibian gastric mucosa. *Gastroenterology*, 77:31,1979.

Kivilaakso, E. High plasma HCO₃ protects gastric mucosa against acute ulceration in the rat. *Gastroenterology*, 81:921,1981.

Klein WA, Parkman, HP, Dempsey DT, et al.. Sphincterlike thoracoabdominal high pressure zone after esophagogastrectomy. *Gastroenterology*, 105:1362-1369,1993.

Konturek JW, Gillessen A, Domschke W. Diffuse esophageal spasm: a malfunction that involves óxido nítrico? *Scand J Gastroenterol.*, 30:1041-1028,1995.

Kraus BB, Wu WC, Castell D. Comparison of lower esophageal sphincter manometrics and gastroesophageal reflux disease measured by 24-hour pH recording. *Am. J. Gastroenterol.*, 85:692-696,1990.

Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, Pujol A, Bordas JM, Grande L, Pêra C. Predictive factors of the long term outcome in gastroesophageal reflux disease: six year follow-up of 107 patients. *Gut*, 35:8-14,1994.

Laine S, Rantala A, Gullichsen R, et al.. Laparoscopic vs conventional Nissen fundoplication: a prospective randomized study. *Surg. Endosc.*, 11:441-444,1997.

Laitinen ST, Larmi TKI. Lower esophageal sphincter and the gastroesophageal antireflux mechanism. *World J. Surg.*, 5:845-853,1981.

Leite LP, Johnston BT, Barrett J, et al.. Ineffective esophageal motility (IEM). The primary finding in patients with non-especific esophageal motility disorder. *Dig. Dis. Sci.*, 42:1859-65,1997.

Lemasters, JJ. Mechanisms of hepatic toxicity V. Necrapoptosis and the mitochondrial permeability transition: shared pathways to necrosis and apoptosis. *Am. J. Gastrointest. Liver Physiol.*, 276:G1,1999.

Lemme EMO, Moraes-Filho JPP, Domingues G, Firman CG, Pantoja JA. Manometric findings of esophageal motor disorders in 240 Brazilian patients with non-cardiac chest pain. *Dis. Esophagus* 13:117-21,2000.

Lemme EMO, Vaz O, Almeida SM, Nascimento F. Esofagomanometria computadorizada na doença do refluxo gastroesofágico. *Anais do XXXII Cong. Bras. de Gastroenterol - Natal RN 1992* p.29.

Lerche W. *The Esophagus and Pharynx in Action*. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill,1950.

Lieberman DA. Medical therapy for chronic reflux esophagitis: long-term follow-up. *Arch. Intern. Med.*, 147:1717-1720,1987.

Liebermann-Meffert D, Algöwer M, Schmid P, Blum AL. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*, 76:31-38,1979.

Lind JF, Burns CM, MacDougall C. - "Physiological" repair for hiatus hernia. - manometric study. *Arch. Surg.*, 91:233-37,1965.

Livingston CD, Jones HL, Askew RE Jr, et al.. - Laparoscopic hiatal hernia repair in patients with poor esophageal motility or paraesophageal herniation. *Am Surg.*, 67(10): 987-91,2001.

Lock G, Holstege A, Lang B, Schölmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 92:763-771,1977.

Lopes LR. A gastroplastia a Collis associada à fundoplicatura parcial (Lind) ou total (Nissen): estudo experimental em cães. Campinas, 1991. (Tese - Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas).

Lopes LR. - Tratamento cirúrgico videolaparoscópico da doença do refluxo gastroesofágico: Técnica de Nissen Modificada - Resultados Clínicos e Funcionais. Campinas, 1998 - (Tese - Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas).

Lorena S L, Tinois E, Cunha ML, Brunetto SQ, Camargo EE, Mesquita MA. Scintigraphic study of gastric emptying intragastric distribution of a solid meal: gender differences. *Arq Gastroenterol*, 37(2):102-6,2000.

Lorena S L, Tinois E, Cunha ML, Brunetto SQ, Camargo EE, Mesquita MA. Gastric emptying intragastric distribution of a solid meal in funcional dyspepsia: influence of gender and anxiety. *J Clin Gastroenterol*, 38(3):230-6,2004.

Luostarinen M, Osolauri J, Laitinen J, et al.. Fate of Nissen fundoplication after 20 years: a clinical, endoscopical and functional analysis. *Gut*, 34:1015-20,1993.

McAnema OJ, Wilson PD, Kadiramanathan SS, Evans DF, Mannur KR, Wingate DL. Physiological and symptomatic outcome after laparoscopic fundoplication. *British J. Surg.*, 82:795-97,1995.

Mann CV, Greenwood RK, Ellis FH. The esophagogastric junction. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 118:853-862,1964.

Massey BT, Hogan WJ, et al.. Alteration of upper esophageal sphincter belch reflex in patients with achalasia. *Gastroenterology*, 103:1574-1579,1992.

Mathew G, Watson DI, Myers JC, et al.. Esophageal motility before and after laparoscopic Nissen fundoplication. *Br. J. Surg.*, 84:1465-9,1997.

McNally AK, Chisolm GMIII, Morel DW, et al.. Activated human monocytes oxidize low-density lipoprotein by a lipoxy-genase-dependent pathway. *J. Immunol.*, 145:254-259,1990.

Meiss JH, Grindlay JH, Ellis FH. The gastroesophageal sphincter mechanism. *J. Thorac. Surg.*, v.36, p 156-65,1958.

Meissner AJ, Bowes KL, Zwick R, Daniel EE. Effect of motilin on the lower esophageal sphincter. *Gut*, 17:925-932,1976.

Meltzer SJ. On the causes of the ordely progress of the peristaltic movements in the esophagus. *Am. J. Physiol.*, 2:226,1899.

Meltzer SJ. Secondary peristalsis of the esophagus. A demonstration on a dog with a permanent fistula. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 4:35,1907.

Melzer E, Ron Y, Tiommi E, et al.. Assesment of esophageal wall by endoscopy ultrasonography in patients with nutcracker esophagus. Gastroint. Endosc., 46(3):223-225,1997.

Meyer GW, Austin RM, Brady CE III, et al.. Muscle anatomy of the human esophagus. J. Clin. Gastroenterol., 8:131-134,1986.

Meyer GW, Castell DO Human esophageal response during chest pain induced by swallowing cold liquids. Jama, 246:2057-2059, 1981.

Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. N. Engl. J. Med., 336:924-932,1997.

Mittal RK, Holloway R, Dent J. Effect of atropine on the frequency of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxations in normal subjects. Gastroenterology, 109:1547-1554,1995.

Mittal RK, Holloway R, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transiente lower esophageal sphincter relaxations. Gastroenterology, 109:601-610,1995.

Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations in patients with reflux esophagitis. Gatroenterology, 95:593-599,1988.

Mittal RK, McCallum RW. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation RW.in humans. Am. J. Physiol., 252:G636-641,1987.

Mittal RK, Rochester DE, McCallum RW. Electrical and mechanical activity in the human lower esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. J. Clin. Invest., 81:1182-1189,1988.

Mittal RK, Stewart WR, Schirmer BD. Effect of a catheter in the pharynx on the frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations. Gastroenterology, 103:1236-1240,1992.

Mittal RK, Sivri B. Characteristics of sphincteric action of the crural diaphragm and LES. *Gastroenterology*, v.98, A 375,1990.

Morais DJ, Andreollo NA, Lopes LR, Brandalise NA. Avaliação monométrica e conduta em doentes com disfagia severa e tardia após cirurgia para tratamento da DRGE. XXIII Congresso Brasileiro de Cirurgia - Rio de Janeiro, RJ - 1999.

Morais DJ, Andreollo NA, Lopes LR, Brandalise NA. Postoperative dysphagia after fundoplication: Manometric studies and treatment. *ESOPHAGUS 2001 - VIII World Congress International Society for Diseases of the Esophagus*. São Paulo, SP - 2001.

Murray J, Du C, Ledlow A, et al.. Nitric oxide: mediator of noncholinergic responses of opossum esophageal muscle. *Am. J. Physiol.*, 261:G401-G406,1991.

Murray JA, Ledlow A, Lauspah J, et al.. The effects of recombinant human hemoglobin on esophageal motor function in humans. *Gastroenterology*, 109:1241-1248,1995.

Namiot Z, Rourk RM, Piascik R, Hetzel DP, Sarosiek J, McCallum RW. Interrelationship between esophageal challenge with mechanical and chemical stimuli and salivary protective mechanisms. *Am. J. Gastroenterol.*, 89:581-587,1987.

Nasi A, Falcão AM, Ceconello I, Gama-Rodrigues JJ. Doença do Refluxo Gastroesofágico. In: Nasi A, Michelson NH. *Avaliação Funcional do Esôfago*. São Paulo, Editora Roca LTDA., 2001,pp.78-88.

Nasi A, Machado WM, Moraes Filho JPP, Ceconell, I. Espasmo Difuso do Esôfago. In: *Conduas em Gastroenterologia - Federação Brasileira de Gastroenterologia*. Livraria e Editora Revinter Ltda, 2004;4:42-48.

Nilsson G, Larsson S, Johnsson F. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication: blind evaluation orf recovery and discharge period. *Br. J. Surg.*, 87:873-878,2000.

Nguyen P, Castell DO. Stimulation of esophageal mechanoreceptors is dependent on rate and duration of distension. *Am. J. Physiol.*, 267:115-118,1994.

Nissen R. Eine einfache operation zur B-einflussung der reflux-esophagitis. *Schweiz. Med. Wochen.*, 86:590-592,1956.

Oglesby JE. The e.g. junction: two sphincters. *Int. Surg.*, 60:135-139,1975.

Orlando RC, Bryson JC, Powell DW. Mechanism of HCl injury in rabbit esophageal epithelium. *Am. J. Physiol.*, 246:G718,1984.

Orlando RC, Powell DW, Carney CN. Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium. *J. Clin. Invest.*, 68:286,1981.

Orlando RC. Esophageal epithelial defense against acid injury. *J. Clin. Gastroenterol.*, 13(suppl 2):S1-S5,1991.

Orlando RC. Esophageal epithelial defenses against acid injury. *Am. J. Gastroenterol.*, 89:548,1994.

Orlando RC. Pathology of reflux esophagitis and its complications. In: Jamieson GG, ed. *Surgery of the esophagus*. New York: Churchill Livingstone, 1988:189.

Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: esophageal epithelial resistance. In: Castell DO, Richter JE. ed *The Esophagus*, 4d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2004.

Orlando RC. Why is the high grade inhibition of gastric acid secretion afforded by proton pump inhibition often required for healing of reflux esophagitis? An Epithelial perspective. *Am. J. Surg.*, v.91(9),p.1692-6,1996.

Pantoja JAS. Distúrbios motores inespecíficos em pacientes com sintomas esofagianos. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1998.

Pasricha PJ. Effect of sleep on gastroesophageal physiology and airway protective mechanisms. *Am. J. of Med.*, (Suppl 3A):114S-118S,2003.

Paterson WG, Anderson MA, Anand N. Pharmacological characterization of lower esophageal sphincter relaxation induced by swallowing, vagal efferent nerve stimulation, and esophageal distention. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 70:1011-1015,1992.

Paterson WG, Rattan S, Goyal RK. Esophageal responses to transient and sustained esophageal distension. *Am. J. Physiol.*, 225:G587-G595.

Paula AL, Hashiba K, Bafutto M. Tratamento laparoscópico da doença do refluxo gastroesofageano. In: Paula AL, Hashiba K, Bafutto M. *Cirurgia videolaparoscópica*. Goiânia, 1993,p.169-74.

Perdikis G, Wilson P, Hinder RA, Redmond EJ, Wetscher GJ, Saeki S, Adrian TE. Gastroesophageal reflux is associated with enteric hormone abnormalities. *Am. J. Surg.*, 167:186-192,1994.

Pessaux P, Arnaud JP, Ghavani B, Flament JB, Trebuchet G, Meyer C, Hutten N, Tuech JJ, Champault and Société Française de Chirurgie Laparoscopique. Morbidity of laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux: A retrospective study about 1470 patients. *Hepatogastroenterology*, 49:447-450,2002.

Petelin JB. Laparoscopic approach to common duct pathology. In: Paula AL, Hashiba K, Bafutto M, ed. - *Cirurgia videolaparoscópica*. Goiânia, 1993. p.93-98.

Peters PM. Closure mechanism at the cardia with special reference to diaphragmatico oesophageal elastic ligament. *Thorax*, 10(1): 27-36,1955.

Petterson GB, Bombeck CT, Nyhus LM. The lower esophageal sphincter: mechanisms of opening and closure. *Surgery*, 88:307-314,1980.

Pinotti HW, Zilberstein B, Pollara WM, Cecconello I. Conhecimentos atuais sobre aspectos da etiologia e fisiopatologia do refluxo gastroesofágico. *Rev. Brasil. Cir.*, 73:219-224,1983.

Pope CE. A dynamic test of sphincter strength; its application to the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*, v.57, p. 779-86, 1967.

Pope CE II. Gastroesophageal reflux disease (reflux esophagitis). In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*, vol. 1, 2d ed. Philadelphia: WB Saunders, 1978:541.

Preiksaitis HG, Tremblay L, Diamant NE. Cholinergic responses in the cat lower esophageal sphincter show regional variation. *Gastroenterology*, 106:381-388, 1994.

Pursnani KG, Sataloff DM, Zayas F, et al.. Evaluation of the anti-reflux mechanism following laparoscopic fundoplication. *Br. J. Surg.*, 84:1157-61, 1997.

Radmark T, Petterson GB. The contribution of the diaphragm and an intrinsic sphincter to gastroesophageal antireflux barrier. *Scand. J. Gastroenterol.*, 24:85-94, 1989.

Reynolds RP, El Sharkawy TY, Diamant NE. Lower esophageal sphincter function in the cat: role of central innervation assessed by transient vagal blockade. *Am. J. Physiol.*, 246:G666-G674, 1984.

Richardson WS, Hunter JG, Waring JP. Laparoscopic antireflux surgery. *Sem. Gastrointest. Dis.*, 8: 100-10, 1997.

Richter JE, Blackwell JN, Wu WC, et al.. Relationship of radionuclide liquid bolus transport and esophageal manometry. *J. Lab. Clin. Med.*, 109:217-224, 1987.

Richter JE, Castell DO. Diffuse esophageal spasm: a reappraisal. *Ann. Intern. Med.*, 100:242-245, 1984.

Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blackwell JN, Nelson JL, Castell JA, Castell DO. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. *Dig. Dis. Sci.*, v.32, p.583-92, 1987.

Richter JE. Achalasia. In: Castell DO, Richter JE. The Esophagus - Fourth Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 221-261.

Richter JE. Diffuse esophageal spasm. In: Castell DO, Castell JA. (ed.) Esophageal motility testing. 2 ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1994. pp 122-134.

Ryan JP, Snape Jr WJ, Cohen S. Influence of vagal cooling on esophageal function. Am. J. Physiol., 232:E159-E164,1977.

Rydberg L, Ruth M, Lundell L. - Mechanism of action anti-reflux procedures. Br. J. Surg., 86:405-10,1999.

Schiessel R, Merhav A, Matthews J, et al.. Role of nutrient HCO₃ in the protection of amphibian gastric mucosa. Am. J. Physiol., 239:G536,1980.

Schneider HA, Yonker RA, Longley S, et al.. Scleroderma esophagus: a nonspecific entity. Ann. Intern. Med., 100:848-850,1984.

Schoeman MH, Tippet MD, Akkermans LMA, Dent J, Holloway RH. Mechanism of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. Gastroenterology, 108:83-89,1995.

Seelig Jr LL, Doody P, Brainard L, et al.. Acetylcholinesterase and choline acetyltransferase staining of neurons in the opossum esophagus. Anat. Rec., 209:125-130,1984.

Sengupta A, Paterson WG, Goyal RK. Atypical localization of myenteric neurons in the opossum lower esophageal sphincter. Am. J. Anat., 180:342-348,1987.

Sicular A, Cohen B, Zimmerman A, Kark AE. The significance of on intra-abdominal segment of canine esophagus as a competent anti-reflux mechanism. Surgery, 61:784-790, 1967.

Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. A wave of inhibition precedes primary peristaltic contractions in the human esophagus. Gastroenterology, 103:876-882,1992.

Silva LFD, Lemme EMO. Esôfago em quebra-nozes: avaliação clínica de 97 pacientes. *Arq. Gastroenterol.*, 37:217-224,2000.

Singh P, Taylor RH, Colin-Jones D. Esophageal motor dysfunction and exposure in reflux esophagitis are more severe if Barret's metaplasia is present. *Am. J. Gastroenterolgy*, v.9, p.89, p.349-56,1994.

Singram C, Sengupta A, Sweet MA, et al.. Nitrinergic and peptidergic innervation of the human oesophagus. *Gut*, 35:1690-1696,1994.

Singram C, Sengupta A, Sugarbaker DJ, et al.. Peptidergic innervation of the human esophageal smooth muscle. *Gastroenterology*, 101:1256-1263,1991.

Skinner DB, Camp TF. Relation of esophageal reflux to lower esophageal sphincter pressure decrease by atropine. *Gastroenterology*, 54:543-552,1968.

Skinner DB. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. *Ann. Surg.*, v.202: 546-56,1985.

Slim R, Forichon J, Boulez J, Mion F. Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux: Effects on esophageal motility. *Surg. Laparosc. Endosc.*, v 10:115-19,2000.

Slon S, Rademacker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: Hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann. of Int. Medicine*, v.177, p.97783, 1992.

Smith CC, Brizzee KR. Cineradiographic analysis vomiting in the cat. *Gastroenterology*, 40:654,1960.

Spechler SJ, Castell DO. Nonachalasia esophageal motility abnormalities. In: Castell DO, Richter JE. *The Esophagus - Fourth Edition*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 262-274.

Spechler SJ, Castell DO. Classification of esophageal motility abnormalities. *Gut*, 49:145-151,2001.

Spechler SJ. AGA technical review on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus. *Gastroenterology*, 117:223-254,1999.

Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion*, 51: 240-49,1992.

Stanciu C, Bennett JR. Oesophageal acid clearing: one factor in the production of reflux oesophagitis. *Gut*, 15:852-857,1974.

Stanciu C, Hoare RC, Bennet JR. Correlation between manometric and pH test for gastro-oesophageal reflux. *Gut*, v.18, p.537-40,1977.

Stein HJ, Korn O, Liebermann-Meffert D. Manometric vector volume analysis to asses lower esophageal sphincter function. *Ann. Chir. Gyn.*, 88:151-158,1995.

Stein HJ, Bremmer RM, Jameson J, et al.. Effect of Nissen fundoplication on esophageal motorfunction. *Ann. Surg.*, 127:788-91,1992.

Strate U, Emmermann A, Fibe C, et al.. Laparoscopic fundoplication: Nissen versus Toupet two-year outcome of a prospective randomized study of 200 patients regarding preoperative esophageal motility. *Surg Endosc.*, 22(9):2095-6,2008.

Szewczak SM, Behar J, Billett G, et al.. VIP-induced alterations in AMP and inositol phosphates in the lower esophageal sphincter. *Am. J. Physiol.*, 259:G239-G244,1990.

Tew S, Jamieson GG, Holloway RH, Ferguson S, Tew P. A prospective study of the effect of fundoplication on primary and secondary peristalsis in the esophagus. *Dis. Esophagus*, 10: 247-52,1997.

Theodorsson-Norheim E, Thor H, Rosell S. Relation between lower esophageal sphincter pressure and the plasma concentration of neurotensin during intravenous infusion neurotensin (1-13) and (Gln 4) neurotensin(1-13) in man. *Act. Physiol. Scand.*, 515:29-35,1983.

Tieffenbach L, Roman C. The role of extrinsic vagal innervation in the motility of the smooth-muscle portion of the esophagus: electromyographic study in the cat and the baboon. *J. Physiol. (Paris)* 64:193-226,1972.

Titchen DA. Diaphragmatic and esophageal activity in regurgitation in sheep: an electromyographic study. *J. Physiol.*, 292:381-390,1979.

Tottrup A, Knudsen MA, Gregersen H. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in relaxation of the opossum lower esophageal sphincter. *Br. J. Pharmacol.*, 104:113-116,1991.

Turner R, Lipshutz W, Miller W, et al.. Esophageal dysfunction in collagen disease. *Am. J. Med. Sci.*, 265:191-199,1973.

Vantrappen G, Hellemans J, Dellof W, et al.. Treatment of achalasia with pneumatic dilatation. *Gut*, 12:268-275,1971.

Vantrappen G, Hellemans J. *Diseases of the esophagus*. New York: Springer-Verlag, 1974.

Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Coremans G. Achalasia, diffuse esophageal spasm, and related motility disorders. *Gastroenterology*, 76:450-457,1979.

Vantrappen G, Texter EC, Vandenbroucke J. The closing mechanism at the gastro-esophageal junction. *Amer. J. Med.*, v. 28, p. 564-577,1960.

Wankling WJ, Warrian WG, Lind JF. The gastroesophageal sphincter in hiatus hernia. *Canad. J.Surg.*,v.8,p.61-6,1965.

Waterman DC, Dalton CB, Ott DJ, et al.. Hypertensive lower esophageal sphincter: what does mean? *J. Clin. Gastroenterol.*, 11:139-146,1989.

Wattchow DA, Furness JB, Costa M. Distribution and coexistence of peptides in nerve fibers of the external muscle of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 95:32-41,1988.

Weerts JM, Dallemagne B, Hamoir E, Demarche M, Markiewicz S, Jehaes C, Lombard R, Demoulin JC, Etienne M, Ferron PE, Fontaine F, Gillard V, Delforge M. Laparoscopic Nissen fundoplication: detailed analysis of 132 patients. *Surg. Laparosc. Endosc.*, 3: 359-64,1993.

Welch RW, Gray J. Influence of respiration on recordings of lower esophageal sphincter pressure in humans. *Gastroenterology*, v.83, p.590-4,1982.

Wilcoxon F. "Individual comparisons by ranking methods". *Biometrics Bulletin*, 1:80- 83,1991.

Wyman JB, Dent J, Hedde R, et al.. Control of belching by the lower esophageal sphincter. *Gut*, 31:639-646,1990.

Winans CS, Harris LD. Quantitation of lower esophageal sphincter competence. *Gastroenterology*, v.52, p.773-78,1967.

Xue S, Valdez D, Coleman PI, et al.. Effects of nitric oxide synthase blockade on esophageal peristalsis and the lower esophageal sphincter in the cat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 74:1249-1257,1996.

Yamato S, Spechler SJ, Goyal RK. Role of nitric oxide in esophageal peristalsis in the opossum. *Gastroenterology*, 103:197-204,1992.

Yamato S, Goyal RK. Role of nitric oxide in lower esophageal sphincter relaxation to swallowing. *Life Sci.*, 50:1263-1272,1992.

Zaninotto G, DeMeester TR, Schwitzer W, Johanson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am. J. Surg.*, 115:104-111,1988.

8- ANEXOS

PACIENTES COM DISFAGIA

	Idade	Sexo	EIE cm	PEM	PRM	P Residual	Peristalse
BC	54	F	4,5	13	24	13	normal
SRO	43	F	3,5	20	31	15	normal
MIMF	42	F	4	14	31	13	normal
ESB	36	M	3,5	38	47	13	normal
ACS	41	M	4	13	20	11	MEI
RAS	30	M	4	18	23	14	EDE
CJSR	45	F	4,5	14	22	6	normal
MHLP	58	F	3,5	17	24	7	normal
JAP	44	M	4	10	14	9	normal
VMF	41	M	3,5	13	15	11	MEI
MADP	45	F	4	16	23	5	normal
RMSS	66	F	3,5	32	43	31	Acalasia
ESB	47	F	4	22	27	15	EQN
WMPS	35	F	4	16	22	16	MEI
ECC	32	F	5	14	24	7	normal
GRS	55	M	4	15	23	7	MEI
JPN	45	M	4	11	23	10	Acalasia
CATS	39	F	4	35	42	10	normal
RCC	39	F	4	11	22	10	normal
LG	52	M	4	17	24	12	normal

	Idade	Sexo	EIE cm	PEM	PRM	P Residual	Peristalse
TM	48	F	5	18	23	12	EDE
SMB	40	F	4	27	43	25	normal
COV	44	F	4	17	27	15	MEI
ITL	64	F	5	16	28	15	normal
PCAL	32	M	4	22	27	10	EQN
EPA	35	M	4	20	28	20	normal
OAVD	50	F	4	18	24	14	EDE
MJMM	44	F	4	20	28	15	Acalasia
JFB	49	M	4,5	35	49	12	MEI
IUC	45	F	4	20	31	7	normal
LACV	54	F	5	20	26	7	MEI
MCFB	41	F	4	14	25	7	MEI
MLP	54	F	4	16	20	8	EQN
ORB	60	F	4	25	31	15	MEI
ECCF	32	F	4	13	22	13	normal
ACS	38	M	4	11	15	10	Acalasia
ASS	34	F	6,5	11	17	11	normal
MIC	48	F	4	19	27	18	normal
ARS	55	F	4	15	37	15	normal
OCF	54	M	4	13	21	7	EDE
PSR	49	M	4,5	15	22	7	MEI
				mmHg	mmHg	mmHg	

PACIENTES CONTROLE

PACIENTES CONTROLE				mmHg	mmHg	mmHg	
	Idade	Sexo	EIE cm	PEM	PRM	PR	Peristalse
SAB	60	f	4	14	17	4	nl
IPA	40	m	4	26	34	8	nl
OCFP	29	m	5	14	26	7	nl
MOF	50	f	3,5	20	30	7	nl
EAM	45	m	3,5	10	14	5	nl
NLM	32	f	4,5	15	19	8	nl
BCF	38	m	4	12	18	6	nl
MVM	55	f	4	18	28	8	nl
GSS	70	f	4	14	22	7	nl
ACS	38	m	5	20	34	7	nl
AF	34	m	4	14	22	7	nl
ERA	33	m	4	12	27	8	nl
JNT	44	f	5	15	23	4	nl
GVM	28	f	4	17	29	8	nl
TVM	40	f	5	19	30	9	nl
AAO	46	m	4	20	32	8	nl
DRO	60	f	4,5	26	34	9	nl
LGA	60	m	4	18	28	7	nl
IRA	50	m	4	17	27	8	nl

nl= normal