



UNICAMP

MAXWEL CAPSY BOGA RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DE DOENTES PORTADORES DE DOENÇA
DO REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO SUBMETIDOS À
FUNDOPLICATURA A NISSEN MODIFICADA QUANTO
A OCORRÊNCIA DE DISFAGIA PÓS-OPERATÓRIA
PERSISTENTE.**

Campinas

2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

MAXWEL CAPSY BOGA RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DE DOENTES PORTADORES DE DOENÇA DO REFLUXO
GASTRO-ESOFÁGICO SUBMETIDOS À FUNDOPLICATURA A NISSEN
MODIFICADA QUANTO A OCORRÊNCIA DE DISFAGIA PÓS-OPERATÓRIA
PERSISTENTE.**

Orientador: Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Roberto Lopes

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção do título de **Mestre em Ciências**.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO MAXWEL CAPSY BOGA RIBEIRO E ORIENTADA PELO PROF. DR. NELSON ADAMI ANDREOLLO.

Assinatura do Orientador

Campinas
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

Ribeiro, Maxwell Capsy Boga, 1982-
R354a

Avaliação de doentes portadores de doença do
refluxo gastro-esofágico submetidos à fundoplicatura a
Nissen modificada quanto a ocorrência de disfagia pósoperatória
persistente / Maxwell Capsy Boga Ribeiro. --
Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Nelson Adami Andreollo.

Coorientador : Luiz Roberto Lopes.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fundoplicatura. 2. Refluxo gastroesofágico. 3.
Transtornos de deglutição. I. Andreollo, Nelson Adami,
1951-. II. Lopes, Luiz Roberto, 1956-. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Evaluation of patients operated by gastroesophageal reflux disease
with persistent postoperative dysphagia.

Palavras-chave em inglês:

Fundoplication

Gastroesophageal reflux

Deglutition disorders

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Nelson Adami Andreollo [Orientador]

João José Fagundes

Eduardo Crema

Data da defesa: 08-04-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

MAXWEL CAPSY BOGA RIBEIRO

Orientador (a) PROF(A). DR(A). NELSON ADAMI ANDREOLO

MEMBROS:

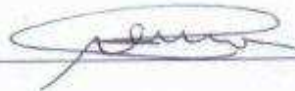
1. PROF(A). DR(A). NELSON ADAMI ANDREOLO



2. PROF(A). DR(A). JOÃO JOSÉ FAGUNDES



3. PROF(A). DR(A). EDUARDO CREMA



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

Data: 08 de abril de 2013

DEDICATÓRIA

Ao meus pais, que, mesmo sem acesso à educação formal,
pelas agruras da vida, foram exímios educadores,
oferecendo-me, incansavelmente,
todas as ferramentas para meu
aperfeiçoamento pessoal
e profissional.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha irmã, por criar em mim, muito antes do aprendizado e do exercício médico, o desejo incontrolável de cuidar de outro ser humano, condição essencial para o ato médico.

À Jordana Fernandes, pelo contínuo estímulo, pela paciência e pela compreensão, sem os quais, certamente, esta jornada não teria logrado êxito.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo apoio irrestrito e pela compreensão nos vários momentos de ausência, na busca pelos meus sonhos e aspirações.

Ao Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo, por sua postura paternal na árdua missão de ensinar a difícil e apaixonante arte da Cirurgia do Aparelho do Aparelho Digestivo. Meu exemplo maior de dedicação no ofício de Professor, com sua incansável dedicação aos doentes e aos seus alunos, dia-a-dia.

Ao Prof. Dr. João José Fagundes, por seu incentivo à minha formação acadêmica e por seu exemplo de sabedoria e doçura na docência.

Ao Prof. Dr. Luiz Roberto Lopes, pelo auxílio, atenção e co-orientação na construção deste trabalho.

À Prof. Dr. Ilka Boin, pelo seu dinamismo na chefia desta Pós-graduação, e exemplo, de entrega e pioneirismo, na, muitas vezes, comovente área do transplante hepático.

Aos demais docentes e assistentes da Gastrocirurgia da Universidade Estadual de Campinas, pelos seus exemplos, cada qual, um tijolo na construção de meu caráter profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Augusto Diogo Filho, pelos esforços acadêmicos no Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Uberlândia, que serviram de exemplo para minha carreira universitária.

À Dra. Jeanne Silveira Dall'aglio, pelo incentivo acadêmico e pela contribuição relevante na construção do meu espírito cirúrgico. Exemplo de retidão e solidez de caráter.

Ao Prof. César Augusto dos Santos, pela cobrança e exigência, que me fez, certamente, um melhor cirurgião, e, pelo exemplo de vontade e iniciativa, além de dificuldades institucionais.

Aos demais docentes e assistentes da Cirurgia Geral da Universidade Federal de Uberlândia, por guiarem, com paciência, amizade e compreensão, meus primeiros passos na nobre arte de curar pelas mãos.

A todos os meus companheiros de Residência Médica, por tornarem minha jornada mais leve, durante estes anos.

Ao Prof. Dr. Eduardo Crema, pelo incentivo na defesa desta dissertação e pelo apoio no Serviço de Gastrocirurgia e Coloproctologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e no Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Aos Professores Alex Augusto da Silva e Juverson Alves Terra Júnior, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pela recepção e pelas oportunidades dadas em meu regresso a nossa escola.

Ao Prof. Dr. Mário Leon Silva Vergara, primeiramente, pelo exemplo como médico. Depois, pelo precoce e contínuo incentivo ao aperfeiçoamento e ingresso na carreira acadêmica.

A 51ª Turma de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pelos anos gloriosos vividos durante a graduação.

Ao Serviço de Gastrocirurgia e Coloproctologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, pela calorosa acolhida, pela compreensão e estímulo a construção deste trabalho, e, ainda, pelo aperfeiçoamento profissional.

Ao Sr. Pedro Drumond Júnior, pela fraterna companhia desde os primeiros anos de minha vida, dentro e fora da vida acadêmica, pilar essencial para a realização deste sonho.

Ao Sr. Marcos Paulo Ramalho de Souza, pelo exemplo heróico de obstinação e garra, contra qualquer obstáculo que a vida tenta, inutilmente, lhe impor.

Ao Prof. Danival Roberto Alves, diretor do Colégio Cenecista Dr. José Ferreira, pelo início de minha carreira docente, ainda durante a minha graduação, que serviu de alicerce para a pós-graduação.

Ao corpo docente do Colégio Cenecista Dr. José Ferreira, que, inicialmente como mestres, e, depois, como colegas, serviram de molde, para mim, no árduo ofício do ensino.

Ao Serviço de Estatística da Universidade Estadual de Campinas, na figura da Sra. Cleide Aparecida Moreira Silva, no suporte estatístico deste trabalho.

Ao Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas da UNICAMP, pela presteza e agilidade na disponibilidade dos registros médicos, essenciais na construção deste trabalho.

RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) possui enorme relevância na sociedade, uma vez que é considerada a moléstia mais prevalente do trato digestivo superior. O entendimento de sua fisiopatologia, oriundo dos avanços propedêuticos, o surgimento de novas drogas eficazes na inibição da produção da secreção ácida gástrica, em níveis suficientes para a cicatrização de lesões esofágicas inflamatórias e a realidade da cirurgia videolaparoscópica contribuíram muito para o alívio da sintomatologia dos pacientes e em muitos casos para a cura das lesões causadas pelo refluxo gastroesofágico patológico. O tratamento cirúrgico videolaparoscópico é o grande avanço terapêutico nestes últimos anos, sendo que a sua indicação visa buscar a correção das alterações que levam ao surgimento da DRGE e com isso eliminar sintomas e curar as lesões esofágicas. Um grupo de 55 pacientes portadores de DRGE operados laparoscopicamente pela técnica de Nissen modificada, com e sem disfagia pré-operatória, foi avaliado clinicamente, manométrica, endoscópica, radiológica e cintilograficamente, antes da cirurgia. No período pós-operatório, estes pacientes foram estudados, com o intuito de pesquisar fatores de risco pré-operatórios para o surgimento de disfagia pós-operatória persistente. O seguimento ambulatorial médio, após a cirurgia, foi de 47,5 meses. A idade destes pacientes variou de 25 a 74 anos, com média de 50 anos. O sexo feminino foi predominante com 50,91%. Houve associação estatística entre disfagia pré-operatória e disfagia pós-operatória, entre disfagia pós-operatória precoce (nas primeiras 6 semanas) e persistente (após 6 semanas). A dilatação esofágica endoscópica foi terapia segura e eficaz para pacientes disfágicos. Houve, também, associação estatística entre satisfação com a cirurgia e não necessidade de utilização de medicação antirefluxo após o procedimento, bem como entre satisfação com a cirurgia e ausência de disfagia pós-operatória persistente. Disfagia pré-operatória intensa foi fator de risco, com significância estatística, para ocorrência de disfagia pós-operatória persistente. Deste modo, este estudo conclui que uma anamnese minuciosa, para caracterização adequada dos pacientes candidatos a terapia cirúrgica

para a DRGE, mesmo que subjetiva, através de consulta médica, foi mais importante que exames complementares, como a manometria esofágica, com dados aferidos objetivamente, para presunção de disfagia pós-operatória, que está diretamente relacionada com a satisfação do paciente, tanto quanto o controle efetivo dos sintomas, sem necessidade de uso regular de medicação.

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 55 patients with GERD operated laparoscopically by modified Nissen technique, with and without preoperative dysphagia, was evaluated clinically, manometrically, endoscopically, radiologically and with nuclear study before surgery. In the postoperative period, these patients were studied for researching risk factors for appearance of persistent postoperative dysphagia. The average follow-up after surgery was 47.5 months. The age of these patients ranged from 25 to 74 years, with an average of 50 years. The females were predominant with 50.91%. There was a statistical association between preoperative dysphagia and postoperative dysphagia, between early postoperative dysphagia (within 6 weeks) and persistent postoperative dysphagia (after 6 weeks). Esophageal endoscopic dilatation therapy was safe and effective for patients with dysphagia. There was also a statistical association between satisfaction with the surgery and no need for use of antireflux medication after the procedure, as well as between satisfaction with the surgery and no postoperative persistent dysphagia. Intense preoperative dysphagia was risk factor for postoperative persistent dysphagia.

Therefore, this study concludes that evaluation of the candidates for surgical therapy for GERD, even though subjective, through anamnesis, was more important than exams, such as esophageal

manometry, with data measured objectively, to presumption of postoperative dysphagia, which is directly related to patient satisfaction, as well as effective control of symptoms without the need for regular medication.

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
EDA	Endoscopia digestiva alta
RXEED	Raio-X contrastado do esôfago, estômago e duodeno

LISTA DE FIGURAS

Pág

Figura 1	Funduplicatura – Técnica de Nissen modificada.....	71
-----------------	--	----

LISTA DE TABELAS

	Pág
Tabela 1 Classificação de disfagia proposta por Saeed et al.....	68
Tabela 2 Associação entre disfagia pré-operatória e diagnóstico manométrico.....	82
Tabela 3 Associação entre diagnóstico manométrico e disfagia pós-operatória precoce.....	83
Tabela 4 Associação entre diagnóstico manométrico e disfagia pós-operatória persistente.....	84
Tabela 5 Associação entre intensidade de esofagite à endoscopia pré-operatória e disfagia pré-operatória.....	85
Tabela 6 Associação entre sintomatologia extra-esofágica e disfagia pré-operatória.....	86
Tabela 7 Associação entre sintomatologia extra-esofágica e disfagia pós-operatória precoce....	86
Tabela 8 Associação entre sintomatologia extra-esofágica e disfagia pós-operatória persistente..	87
Tabela 9 Associação entre tamanho da hérnia hiatal à EDA e disfagia pré e pós-operatória.....	87
Tabela 10 Associação entre a presença de ondas terciárias no RXEED pré-operatório e disfagia pré-operatória.....	88
Tabela 11 Associação entre a presença de ondas terciárias no RXEED pré-operatório e disfagia pós-operatória precoce.....	88
Tabela 12 Associação entre a presença de ondas terciárias no RXEED pré-operatório e disfagia pós-operatória persistente.....	89
Tabela 13 Associação entre tempo de doença e disfagia pré-operatória.....	89
Tabela 14 Associação entre tempo de doença e disfagia pós-operatória.....	89
Tabela 15 Associação entre satisfação com a cirurgia e disfagia pós-operatória persistente.....	90
Tabela 16 Associação estatística entre satisfação com a cirurgia e necessidade de uso de medicação antirefluxo após cirurgia.....	91

Tabela 17 Associação entre necessidade de medicação antirefluxo após cirurgia e grau da esofagite endoscópica pré-operatória.....	92
Tabela 18 Associação entre necessidade de medicação antirefluxo após cirurgia e grau do RGE no estudo contrastado do esôfago pré-operatório.....	92
Tabela 19 Associação entre necessidade de medicação antirefluxo após cirurgia grau do RGE na cintilografia pré-operatória.....	93
Tabela 20 Associação entre disfagia pré-operatória e pós-operatória.....	94
Tabela 21 Associação entre disfagia pré-operatória e disfagia pós-operatória persistente.....	95
Tabela 22 Associação entre disfagia pós-operatória precoce e disfagia pós-operatória persistente.....	96
Tabela 23 Análises de regressão logística para estudo de fatores de risco associados à disfagia pós-operatória persistente.....	97

SUMÁRIO

	Pág
RESUMO	XVII
ABSTRACT	XXI
1- INTRODUÇÃO	35
1.1- Considerações gerais	36
1.2- Esôfago	37
1.3- Peristalse esofágica	38
1.4- Esfíncter inferior do esôfago	43
1.5- Pilares diafragmáticos	47
1.6- Refluxo gastroesofágico	48
1.7- Tratamento cirúrgico da DRGE	54
1.7.1- Acesso laparoscópico.....	60
1.7.2- A funduplicatura antirefluxo.....	61
1.8- Disfagia após cirurgia antirefluxo	62
2- OBJETIVOS	65
3- CASUÍSTICA E MÉTODO	67
3.1- Casuística	68
3.1.1- Critérios de exclusão.....	69
3.1.2- Preparo pré-operatório.....	69
3.1.3- Técnica operatória.....	70
3.2- Método	72
3.2.1- Endoscopia digestiva alta.....	72
3.2.2- Radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno.....	72
3.2.3- Cintilografia esofágica.....	73

3.2.4- Manometria esofágica.....	73
3.2.5- Dados pós-operatórios.....	75
3.2.6- Análise estatística.....	75
4- RESULTADOS.....	77
4.1- Análise descritiva geral pré-operatória.....	78
4.1.1- Disfagia pré-operatória.....	78
4.1.2- Manometria esofágica pré-operatória.....	78
4.1.3- Endoscopia digestiva alta pré-operatória.....	78
4.1.4- Estudo radiológico do esôfago.....	79
4.1.4.1- RGE no RX-EED.....	79
4.1.4.2- Esofagite no RX-EED.....	79
4.1.4.3- Ondas 3 ^{árias} no RX-EED.....	79
4.1.5- Cintilografia esofágica.....	80
4.2- Análise descritiva geral pós-operatória.....	80
4.2.1- Morbi-mortalidade.....	80
4.2.2- Disfagia pós-operatória precoce.....	80
4.2.3- Disfagia pós-operatória persistente.....	80
4.2.4- Necessidade de dilatação esofágica endoscópica.....	81
4.2.5- Necessidade de medicação antirefluxo após cirurgia.....	81
4.2.6- Satisfação com a cirurgia.....	81
4.3- Análises descritivas e associações.....	81
4.3.1- Disfagia pré-operatória e diagnóstico manométrico pré-operatório.....	81
4.3.2- Diagnóstico manométrico pré-operatório e disfagia pós-operatória precoce	82
4.3.3- Diagnóstico manométrico pré-operatório e disfagia pós-operatória persistente	83
4.3.4- Intensidade da esofagite à EDA e disfagia pós-operatória.....	84

4.3.5- Sintomatologia extra-esofágica e disfagia pré e pós-operatórias.....	85
4.3.6- Extensão da hérnia hiatal à EDA e disfagia pré e pós-operatórias.....	87
4.3.7- Ondas 3 ^{árias} no RX-EED pré-operatório e disfagia pré e pós-operatórias	88
4.3.8- Tempo de doença e disfagia pré e pós-operatórias.....	89
4.3.9- Satisfação com a cirurgia e disfagia pós-operatória persistente.....	90
4.3.10- Satisfação com a cirurgia e uso de medicação antirefluxo após a cirurgia	90
4.3.11- Medicação após cirurgia, esofagite, RGE no RX-EED e RGE na cintilografia	91
4.3.12- Disfagia pré-operatória, pós-operatória precoce e pós-operatória persistente	93
4.4- Regressão logística: fatores de risco para disfagia pós-operatória persistente.	96
5- DISCUSSÃO.....	99
5.1- Casuística.....	100
5.1.1- Disfagia pré-operatória.....	101
5.1.2- Manometria esofágica pré-operatória.....	101
5.1.3- EDA pré-operatória.....	102
5.1.4- Estudo contrastado do esôfago.....	102
5.1.5- Cintilografia esofágica pré-operatória.....	103
5.2- Técnica cirúrgica de Nissen modificada.....	104
5.3- Disfagia pós-operatória.....	105
5.3.1- Dilatação esofágica endoscópica.....	106
5.4- Fatores de risco para disfagia pós-operatória persistente.....	106
5.5- Considerações finais.....	108
6- CONCLUSÕES.....	111
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113
8- ANEXOS.....	147

1. INTRODUÇÃO

1.1- Considerações gerais

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é a doença mais comum do trato digestivo superior na população ocidental (DeMeester, Johnson, Joseph et al., 1976; Specheler, 1992, Bennett, Castell, 1995), sendo a cirurgia considerada seu tratamento definitivo, uma vez que restaura a competência do esfíncter inferior do esôfago (EIE) e da cárdia (Dallegmagne, Weerts JM, Jehaes, 1991), por meio da confecção de uma válvula anti-refluxo, que envolve o fundo gástrico ao redor da porção abdominal do esôfago. O racional deste tratamento é o aumento significativo da pressão do EIE (Pursnani, Sataloff, Zayas F et al., 1997), associado com a redução do número de relaxamentos transitórios e duradouros deste esfíncter (Collet, Cadière, 1995).

A alteração funcional do EIE é considerada o principal fator etiológico da DRGE (Dent, 1987, Dent, Holloway, 1996, Dodds, Dent, Hogan et al., 1982). A maioria dos portadores da DRGE tem como causa mais frequente desta doença o relaxamento espontâneo do EIE (Dent, Dodds, Friedman et al., 1980). Deve-se, também, considerar as alterações motoras do corpo esofágico, uma vez que em torno de 50% dos pacientes com sintomatologia intensa de RGE possuem tais alterações (Gill, Bowes, Murphy, Kingma, 1986, Kahrilas, Dodds, Hogan et al., 1986). Entretanto, há, ainda, muita controvérsia sobre este tema, pois, não está claro se a disfunção motora 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. O peristaltismo remove o refluxo ácido enquanto a saliva tende a neutralizá-lo (Castell, Gideon, Castell, 1993, Kahrilas, Dodds, Hogan, 1988).

O tratamento cirúrgico videolaparoscópico constituiu-se em um grande avanço nos últimos anos, possibilitando a realização da cirurgia com total reprodução do método consagrado por via laparotômica (Pessaux, Arnaud, Ghavani et al., 2002). A confecção da válvula esofagogástrica por acesso minimamente invasivo é, atualmente, o método “padrão-ouro” para o tratamento da DRGE (Tsuboi, Lee, Legner et al., 2011).

Porém, alguns pacientes desenvolvem com relativa frequência disfagia pós-operatória, que na maioria das vezes desaparece até a sexta semana após o procedimento (Kamolz, Bammer, Pointner, 2000). No entanto, um pequeno número de pacientes persiste com tal disfagia, que os impede de se alimentarem normalmente, com importante impacto sobre sua qualidade de vida.

1.2- Esôfago

O esôfago é um tubo muscular que se estende desde o seu esfíncter superior, ao nível da 5ª-6ª vértebra cervical, até a junção esofagogástrica, localizada habitualmente, ao nível do hiato diafragmático, na altura da 10ª vértebra torácica. Tem, portanto, um pequeno trajeto cervical, composto internamente por musculatura estriada, disposta de maneira circular e outra camada externa, disposta longitudinalmente (Goyal, Prasad, Chabg, 2004).

Aproximadamente quatro centímetros do esôfago proximal são constituídos por músculo estriado (Meyer, Castell, 1981, Vantrappen, Hellemans, 1971, Meyer, Austin, Brady et al., 1986). Musculaturas lisa e estriada coexistem, em proporções iguais, a partir deste ponto, compondo um segmento com cerca de 4 a 8 cm. Tal composição estende-se até 10 a 13 cm da borda inferior do músculo cricofaríngeo. A partir daí, há apenas musculatura lisa. Logo, a metade distal do esôfago é inteiramente composta por músculo liso em ambas as camadas: circular e longitudinal (Goyal, Prasad, Chabg, 2004).

1.3- Peristalse esofágica

A peristalse primária é aquela que é iniciada pela deglutição, enquanto que a secundária pode ser iniciada em qualquer parte do esôfago, em resposta a sua distensão luminal (Meltzer, 1899, Meltzer, 1907). A onda peristáltica é gerada 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 constituído por músculo liso é capaz de originar a peristalse secundária mesmo na ocorrência 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 de uma onda peristáltica eficaz determina o completo transporte dos alimentos deglutidos, sem que qualquer resíduo permaneça no interior do órgão. Entretanto, ondas fracas, de baixa amplitude, podem deixar resíduos alimentares para trás. Este resíduo deixado por uma onda primária ineficaz é, então, removido pela onda esofágica secundária (Goyal, Prasad, Chabg, 2004). Experimentalmente, a peristalse secundária pode ser deflagrada pela distensão transitória de um balão seguido do seu esvaziamento, posicionado ao longo de diferentes segmentos esofágicos (Broussard, Lyn, Wiedner et al., 1998).

A contração esofágica não peristáltica é incapaz de conduzir o bolo alimentar através do esôfago.

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

Vantrappen, Janssens, 1974). Durante o período em que ocorrem rápidas e sucessivas deglutições, a atividade esofágica é inibida e somente a última deglutição da série fica 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 pelo esôfago, e a falha neste mecanismo está associada a distúrbios da motilidade do esôfago (Sifrim, Janssens, Vantrappen, 1992).

A coordenação da função esofágica depende de uma complexa e rica inervação. As informações sobre o conteúdo e a composição da luz esofágica devem integrar-se com padrões de respostas reflexas, fundamentalmente motoras, pré-estabelecidas e automáticas, que levam a condução de todo o bolo através do esôfago (Diaz-Rubio, 1996).

Os estímulos esofágicos são reconhecidos por receptores situados em sua parede. Embora existam vários receptores, os mecanorreceptores são os mais estudados. Os mecanorreceptores vagais localizam-se provavelmente na mucosa, e, respondem a distensão fisiológica. Os mecanorreceptores espinhais localizam-se na camada muscular e provavelmente transmitem a maior parte das informações nociceptivas (Nguyen, Castell, 1994).

A presença de quimiorreceptores junto à mecanorreceptores é o ponto de origem do reflexo esôfago-salivar. Este reflexo é desencadeado pela presença de ácido no esôfago, que depende do volume presente, que, por sua vez, induz a um aumento do volume produzido de saliva, bem como de sua viscosidade e de seu pH (Namiot, Rourk, Piascik et al., 1987).

A transmissão, ao sistema nervoso central, das informações destes receptores, realiza-se através do sistema simpático (cadeia ganglionar torácica) e do sistema parassimpático (nervo vago), sendo este último quantitativamente mais relevante.

As fibras aferentes simpáticas chegam à cadeia torácica, de onde alcançam a medula espinhal. As fibras vagais têm um núcleo neuronal no gânglio vago 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, o que sugere uma integração de função e constitui 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 é 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.

A função do plexo mioentérico em relação à musculatura estriada ainda não está bem estabelecida. Assim, as considerações a seguir pertencem somente à musculatura lisa esofágica.

O esôfago torácico em humanos 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, penetram no esôfago em diferentes níveis. As fibras pré-ganglionares se dispersam no interior da sua parede por muitos centímetros antes de

alcançar neurônios pós-ganglionares no plexo intramural. E a musculatura lisa também recebe inervação simpática oriunda dos segmentos espinhais de T1 a T10.

A maioria das fibras para o esôfago distal é carregada 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, o que foi evidenciado pela persistência da peristalse secundária em esôfago desprovido da inervação vagal. Embora a relação entre morfologia e função do plexo nervoso não esteja 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 dos músculos longitudinal e circular, através da via muscarínica, por receptores M2 ou M3 (Gilbert, Dodds, 1986, Goyal, 1989); e, neurônios inibitórios que atuam predominantemente na camada de músculo circular, por meio 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. Ambos os tipos de neurônios inervam a musculatura lisa do corpo, bem como do EIE.

Os gânglios neurais intramurais do esôfago, como em outras partes do trato digestório, estão localizados em plexos mioentéricos e submucosos.

Os neurônios intramurais estão presentes em menor número e mais desordenadamente que em outras áreas do tubo digestivo (Christensen, Robinson, 1982, Sengupta, Paterson, Goyal, 1987). Os neurônios esofágicos contêm 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). São dois os tipos de neurônios

motores: aqueles mediados pelo ácido nítrico e o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), e, aqueles mediados pela substância P e acetilcolinatransferase.

A neurofisiologia da peristalse primária e das demais atividades motoras do segmento muscular liso do esôfago é bastante complexa. Mas, está claro que a deglutição induzindo a peristalse primária nesta musculatura é dependente da ativação do centro da deglutição e da via vagal, porque a vagotomia cervical abole a peristalse primária no esôfago (Meyer, Castell, 1981, Reynolds, Sharkawy, Diamant, 1984, Ryan, Snape, Cohen, 1977, Tieffenbach, Roman, 1972). Estudos sugerem que ambas as vias: de inibição não-colinérgica e excitação sequencial colinérgica, estão envolvidas no seu peristaltismo (Diamant, Sharkawy, 1977).

Evidências de que vias periféricas colinérgicas e não-colinérgicas participam na peristalse do esôfago, foram primeiramente fornecidas por Dodds e cols. (Dodds, Christensen, Dent et al., 1978), que mostraram que de acordo com a intensidade do estímulo usado, a estimulação vagal eferente pode desencadear contrações colinérgicas ou não-colinérgicas na musculatura circular do esôfago, o que evidencia 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. Outros estudos têm demonstrado que a contração não colinérgica é bloqueada 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 têm efeito na musculatura estriada. Este efeito é mais marcante na porção proximal 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 do NOS eliminam a contração peristáltica. A

peristalse também é afetada por agentes que atuam centralmente nas sinapses neuronais dos neurônios esofágicos e diretamente no músculo liso.

Tais considerações referem-se a musculatura circular do esôfago, porém, 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 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 conclusão 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) analisando 2000 dissecações não demonstrou um esfíncter anatômico na junção esofagogástrica.

Esta polêmica se prolongou por décadas, até que estudos desenvolvidos por Liebermann-Meffert e colaboradores, em 1979 (Liebermann-Meffert, Algöwer, Schmid, Blum, 1979), com

meticulosa dissecação para medir e definir a espessura e 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.

Este local foi identificado como sendo formado por fibras musculares espessadas, que adotam uma disposição espiral, algumas das quais mescladas com fibras da camada oblíqua do estômago.

Apresenta também, assimetria radial em sua porção abdominal com pressão mais alta em sua face póstero-lateral esquerda, devido ao pilar diafragmático, e pela angulação da porção inferior do esôfago. Esta assimetria pressórica radial foi encontrada em estudos manométricos realizados em animais (Preiksaitis, 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, normalmente modulado por influência excitatória e inibitória neurohormonal.

O que distingue o músculo esfíncteriano 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 envolvido nesta manutenção de tônus do EIE não está totalmente esclarecido, porém, estudos mostram propriedades específicas e intrínsecas da musculatura lisa deste segmento. Um reduzido potencial de repouso da membrana celular (Zaninotto, DeMeester, Schwitzer, Johanson et al., 1988), aumento da permeabilidade passiva ao potássio (Brazier, Borislow, Liddle et al., 1990) e aumento da concentração citoplasmática de cálcio (Dodds, Hogan et al., 1982), foram encontrados nas células dessa musculatura especial.

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. Outros 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 (mediados pela acetilcolina) e estímulos inibitórios não-adrenérgicos, não-colinérgicos, provavelmente mediados pelo óxido nítrico. Atividade neural excitatória e inibitória sobre o tônus muscular esfíncteriano pode influenciar a sua pressão de repouso. Entretanto, o maior componente da pressão basal do esfíncter não é devido à tonicidade oriunda da atividade neural excitatória (Goyal; Rattan, 1976). Os fatores neurogênicos não são todos bem conhecidos, mas parecem ser menos importante na manutenção desta pressão basal. A ação do nervo vago sobre o EIE foi devidamente demonstrada (Betarello, Tuttle, Grossman, 1968, Skinner, Camp, 1968, Andreollo, Brandalise, Leonardi, 1990, Preiksaitis, Tremblay, Diamant, 1994).

O relaxamento do EIE inicia-se no começo da deglutição, menos de 2 segundos após o ato de engolir. Ao mesmo tempo, em que a contração peristáltica oral leva o bolo alimentar ao esôfago cervical, o EIE, em condições normais, relaxa para uma pressão igual ou próxima da pressão intragástrica. Quando repetidas deglutições são feitas seguidamente, como ao beber rapidamente, o EIE se mantém relaxado e retorna ao seu tônus basal após a última deglutição realizada (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, estriado ou liso, produz um relaxamento reflexo do EIE que está associado com a peristalse secundária do corpo esofágico. Este relaxamento 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 à 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 sobre o EIE influenciado pela distensão do segmento de musculatura lisa, facilitando seu relaxamento, através da insuflação intraluminal de um balão (Paterson, Rattan, Goyal, 1988).

Os numerosos estudos sobre os fatores reguladores do EIE demonstram que os efeitos dos sistemas parassimpático e neuroendócrino agem em conjunto, relaxando (através da neurotensina) ou aumentando (por meio da motilina, gastrina) seu tônus. No entanto, 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).

Além das peristalse primária e secundária, o relaxamento do EIE também ocorre durante o vômito, eructação e ruminação (Code, Schlegel, 1968, Vantrappen, Hellemans, 1971, McNally, Chisolm, Morel, 1990, Smith, Brizzee, 1960).

Estudo realizado por Dent et al., (Dent, Dodds, Friedman et al., 1980) utilizando manometria esofágica durante 24h, observaram que voluntários sadios exibiam episódios de refluxo que não estavam associados a deglutição, chamados de relaxamentos transitórios do EIE (REEIE). Os REEIE causam episódios de refluxo em indivíduos normais, bem como em pacientes com DRGE. Estes REEIE, são quedas abruptas da pressão do EIE até o nível da

pressão intragástrica, 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 a refluxo de gás, sendo um componente da eructação. Entretanto, nem todos os REEIE são acompanhados necessariamente 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, ainda, evidências da participação do VIP nesta neurotransmissão inibitória (Goyal, Rattan, Said, 1980, Szewczak, Behar, Billett et al., 1990).

Portanto, o processo de deglutição, o peristaltismo esofágico e a abertura e fechamento são bem complexos e dependentes de múltiplos fatores, sendo que a ocorrência de disfagia associada ou não à DRGE poderá ter inúmeras etiologias.

1.5- Pilares diafragmáticos

Os pilares diafragmáticos são compostos de músculo estriado e recebem 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). Estudos demonstram que terminações motoras do músculo estriado da crura são inervadas por

fibras nitrérgicas. Além disso, que o óxido nítrico suprime o potencial excitatório nas terminações ao nível da crura (Mittal, Balaban, 1997).

Estudos manométricos do EIE caracterizam um aumento pressórico à inspiração, como resultado da contração inspiratória da crura diafragmática, que envolve o EIE (Mittal, Balaban, 1997, Boyle, Altschuler, Nixon et al., 1985). Mittal et al., (Mittal, Balaban, 1997, Mittal, Rochester, McCallum, 1988) e outros pesquisadores (Boyle, Altschuler, Nixon et al., 1985, Klein, Parkman, Dempsey, 1993) têm obtido evidências que sugerem que o hiato esofágico atua externamente sobre o EIE.

A crura diafragmática atua independentemente do diafragma costal. Durante o vômito e a eructação, por exemplo, quando o diafragma costal exibe um registro de atividade elétrica em estado de contração, a crura diafragmática está inativa, relaxada (Titchen, 1979). Similarmente, durante a distensão do esôfago, a crura diafragmática se torna inativa, enquanto o diafragma costal contrai. Tais observações indicam que a crura diafragmática relaxa durante o reflexo de relaxamento do músculo liso do EIE (Altschuler, Boyle, Nixon et al., 1985), bem como durante outras atividades que cursam com 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 observada ao final da pressão expiratória reflete a pressão intrínseca do EIE (Mittal, Balaban, 1997, Boyle, Altschuler, Nixon et al., 1985).

1.6-Refluxo gastroesofágico

O refluxo gastroesofágico (RGE) ocorre quando o conteúdo gástrico ou gastroduodenal reflui para o esôfago. Este refluxo pode ser fisiológico ou patológico.

O RGE **fisiológico** ocorre geralmente no período pós-prandial e não causa dano mucoso. Está presente na maioria dos indivíduos e pode ser sintomático ou assintomático (DeMeester, Johnson, 1976, DeMeester, Johnson, Joseph et al., 1976, Hunter, 1993).

O refluxo **patológico** ocorre em qualquer período. No período noturno tende a ser mais grave (Wesdorp, 1986). A pressão intra-abdominal é maior que a torácica ocorrendo assim, um gradiente de pressão que naturalmente pode conduzir o conteúdo gástrico para dentro do esôfago.

Entretanto, existe uma barreira que dificulta este movimento, conhecida como barreira antirefluxo. Esta barreira possui vários componentes (Betarello, Pinotti, 1962, Sicular, Cohen, Zimmerman, Kark, 1967, Gama-Rodrigues, 1974, Radmark, Petterson, 1989, Carvalho, Donahue, Nyhus, 1990), sendo consenso que o EIE é um importante fator neste mecanismo de contenção do RGE (Laitinen, Larmi, 1981, Stein, Korn, Lierbermann-Meffert, 1995).

Sabe-se atualmente que a DRGE é multifatorial. É desencadeada pelos agentes agressores do conteúdo gástrico ou gastroduodenal, que refluem para o esôfago, por falha da barreira antirefluxo, constituída por mecanismos de defesa anatômicos e fisiológicos.

Os elementos anatômicos são o **ângulo de Hiss** (formada pela entrada oblíqua do esôfago no estômago), a **roseta de mucosa gástrica** no nível da cárdia, que funciona como uma válvula, a **membrana frenoesofágica**, que fixa a transição esofagogástrica 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 clareamento esofágico, pela resistência da mucosa esofágica e pelo tempo de esvaziamento gástrico (Pinotti, Zilberstein, Pollara, Ceconello, 1983). Embora o retardo do esvaziamento gástrico possa contribuir para a ocorrência de RGE, o seu detalhamento não é fácil,

uma vez que diferenças no método de estudo utilizado geram 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 (Struijs, Lasko, et al., 2010, Hirata, Mesquita et al., 2007). Pacientes ansiosos frequentemente relatam sintomas dispépticos, e, 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 dos mecanismos antirefluxo, o RGE ocorre, podendo haver lesão da mucosa esofágica. O grau da lesão também está relacionado com as características 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. Uma pressão de repouso baixa pode propiciar o refluxo, sendo que, em caso de hipotonia acentuada e duradoura deste esfíncter, 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 que a pressão basal do EIE e a extensão do esôfago abdominal são os principais fatores envolvidos na contenção do RGE.

Zaninotto et al. (Zaninotto, DeMeester, Scwitzer et al., 1988) avaliaram pacientes com sintomatologia de RGE e refluxo patológico, demonstrado pela pHmetria de 24h, e observaram que 60% deles apresentavam esfíncter considerado incompetente, ou seja, com pressão basal

menor que 6mmHg, extensão do EIE intra-abdominal menor que 1cm, ou ainda, 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 não relacionada com a deglutição.

Deste modo, foi introduzido um novo conceito na fisiopatologia da DRGE, e, 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 pode ser causado pela distensão gástrica. É observado principalmente durante o dia, nos períodos pós-prandiais. Estes relaxamentos transitórios podem ocorrer em indivíduos normais, seja por refeições ou por gases, sem trazer danos à mucosa esofágica.

A lesão da mucosa do esôfago depende de uma série de fatores anatomo-fisiológicos, relacionados à integridade estrutural e funcional da barreira anti-refluxo, à frequência e duração do RGE, ao volume e à composição do material refluído, à eficácia do clareamento esofágico e à resistência do epitélio esofágico à injúria causada pelo refluxo (Kahrilas, Dodds, Hogan et al., 1998).

A gravidade da esofagite também depende da capacidade de clareamento do esôfago e da sensibilidade mucosa ao conteúdo refluído. Estima-se que aproximadamente metade dos portadores de DRGE tem clareamento esofágico anormal (Holloway, 2000). De um modo geral, estes pacientes têm um tempo de clareamento 2 a 3 vezes mais longo do que os controles (Stanciu, Bennett, 1974, Johnson, 1980, Barham, Gotley, Mills, Alderson, 1997). O clareamento

esofágico é realizado, primeiramente, através de um peristaltismo esofageano eficaz, que é desencadeado após o contato do conteúdo refluído com a mucosa do esofago, devolvendo este conteúdo para o estômago. Logo após, a saliva deglutida, com bicarbonato e proteínas tamponantes, neutraliza a acidez residual que permaneceu em contato com a mucosa (Pasricha, 2003).

Por sua vez, a contração dos pilares diafragmáticos visa impedir o RGE em situações em que 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). A incompetência deste mecanismo levará a ocorrência do refluxo, e, além disso, durante os REEIE, a queda do pH esofágico também depende 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 de eventual contato com o conteúdo gástrico. Estes são representados por muco, bicarbonato e uma camada líquida inativa que recobre tal mucosa. São os chamados fatores pré-epiteliais os quais célula epitelial seja atingida pelo ácido, pepsina e sais biliares (Orlando, 1991).

Existem ainda mais dois fatores constituintes da barreira mucosa: os fatores epiteliais e pós-epitelial. Os primeiros são representados pelo epitélio pavimentoso estratificado, cujas células dificultam a retrodifusão dos íons hidrogênio, e pela capacidade de sua recuperação (Orlando, 1994). Por outro lado, o fator pós-epitelial é representado pelo fluxo sanguíneo submucoso que tende a aumentar durante o RGE, levando, portanto, a maior oferta de bicarbonato (Kivilaakso, 1981, Kivilaakso, Barzilai, Schiessel et al., 1979, Schiessel, Merhav, Matthews, 1980).

Entretanto, mesmo um tempo de contato com o refluído considerado normal, poderá determinar 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). Estudos de perfusão ácida realizadas em esôfago de coelhos confirmaram estas afirmações (Orlando, Powell, Carney, 1981, Orlando, Bryson, Powell, 1984). Nestes casos, observa-se defeito na barreira epitelial, o que gera um distúrbio no transporte de íons naquele 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, o contato contínuo do ácido clorídrico e da pepsina com a mucosa esofágica ocasiona a desnaturação proteica e digestão das proteínas celulares e, como conseqüência, haverá um processo inflamatório, que se inicia pela membrana basal do epitélio esofagiano, atingindo depois a sua superfície.

Além disso, agressão alcalina da bile e da secreção pancreática presentes no conteúdo gastroduodenal é acentuada com a presença de ácido clorídrico (Pope, 1978, Orlando, 1988).

Tão logo o quadro inflamatório se estabeleça, macroscopicamente, podem aparecer as variantes erosivas da esofagite. A cicatrização desordenada levará ainda a outras complicações, que em casos acentuados podem produzir estenose péptica.

Nos pacientes em que ocorre a substituição do epitélio nativo do esôfago por células pluripotenciais, há a possibilidade de substituição do epitélio escamoso pelo epitélio colunar metaplásico especializado. Este fenômeno é conhecido como esôfago de Barrett (Orlando, 1988,

Orlando, 1996). A endoscopia digestiva alta permite avaliar o grau da esofagite existente, e, quando necessário, realizar biópsias.

Atualmente a intensidade da esofagite é classificada empregando da classificação de Los Angeles (Armstrong et al., 1996):

- **Grau A:** Uma ou mais soluções de continuidade da mucosa (“mucosal breaks”), cada uma com menos de 5 mm confinada(s) à(s) prega(s).
- **Grau B:** Pelo menos uma solução de continuidade da mucosa com mais de 5 mm 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.

Estima-se que até 50% dos portadores de DRGE possuam algum grau de disfagia antes de serem submetidos à cirurgia (Anvari et al., 1998). Este sintoma pode ocorrer por uma estenose esofágica, com obstrução mecânica a passagem do bolo alimentar, causada diretamente pelo RGE patológico. No entanto, o fato de que alguns pacientes apresentam melhora do quadro disfágico após a cirurgia antirefluxo sugere a existência de uma anomalia funcional do esôfago, uma esofagomiopatia, associada à DRGE (Tsuboi et al., 2011).

1.7-Tratamento cirúrgico da DRGE

O tratamento cirúrgico empregando a funduplicatura é efetivo e oferece bons resultados a longo prazo (DeMeester et al., 1986; Weeters et al., 1993; Gama-Rodrigues, 197; Luostarinen, Osolauri, Laitinen et al., 1993).

O acesso laparoscópico, desde a primeira descrição em 1991 (Dalleماغne, Weerts, Jehaes, 1991), ganhou popularidade sendo hoje considerado método padrão-ouro. Este fato é decorrente dos resultados semelhantes àqueles conseguidos pela cirurgia convencional, em termos de sucesso a curto (Hunter, 1993, Hinder, Filipi, 1994) e longo prazo, com benefícios comprovados na recuperação pós-operatória do paciente (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 cirúrgico é considerado definitivo para a DRGE, uma vez que restaura a competência do EIE, por meio da confecção de uma válvula antirefluxo, a partir do fundo gástrico, ao redor do esôfago abdominal (Dalleماغne, 1994). O principal efeito deste tratamento é um aumento significativo da pressão 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 antirefluxo é a fundoplicatura introduzida por Rudolf Nissen em 1956 (Nissen, 1956), em que é realizada uma fundoplicatura total (com 360 graus) em torno do esôfago distal.

Existem também as válvulas parciais, como a esofagogastrfundopexia parcial à Lind (Lind, Burns, MacDougall, 1965), com bons resultados (Gama-Rodrigues, 1974). Outros autores também demonstraram que a válvula parcial tem efetividade no tratamento da DRGE (Livingston et al., 2001; 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 antirefluxo reposiciona o EIE na cavidade abdominal, reduz a hérnia hiatal e aproxima os pilares diafragmáticos. Esta correção anatômica é efetiva na

prevenção do RGE, melhorando o *clearance* esofágico e a função da crura diafragmática (Kahrilas, Lin, Chen, 1999). Estudos observaram 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), o que sugere a existência de uma esofagomiopatia associada à DRGE.

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 saudáveis. A cirurgia anti-refluxo também leva a uma substancial redução do número de relaxamentos transitórios (Pursnani Sataloff, Zayas, et al., 1997, Collet, Cadière, 1995).

Técnicas mistas foram propostas, buscando aliar a efetividade das funduplicaturas totais no controle do RGE, com menor incidência de disfagia e outros sintomas desagradáveis pós-operatórios (Lopes, 1991; Lopes, 1998; Lopes et al, 2003; Aranha & Brandalise, 1995; Andreollo & Lopes, 2008). Nesta pesquisa a funduplicatura a Nissen modificada mostrou 85,45% dos doentes estavam satisfeitos com o resultado da cirurgia a longoprazo.

O sucesso cirúrgico na DRGE depende de uma seleção criteriosa dos doentes. Segundo DeMeester & Peters (DeMeester, Peters, 1995) os seguintes fatores devem ser considerados na escolha de um procedimento cirúrgico para a DRGE:

a) Avaliação da força propulsiva do corpo esofágico, para que o bolus vença a barreira da nova válvula construída cirurgicamente.

b) Avaliação do comprimento do esôfago abdominal, uma vez que o esôfago curto pode comprometer a eficácia da técnica em se realizar um reparo adequado, sem tensão, o que dificulta a migração torácica da válvula.

c) Avaliar se há a presença de refluxo duodenogástrico, que pode estar presente em até 28% dos pacientes com DRGE. Este problema é visto com mais frequência nos pacientes submetidos à cirurgia gastrointestinal anteriormente. O uso da pHmetria com um sensor localizado no estômago poderá auxiliar na quantificação do refluxo duodenogástrico.

d) Pacientes que tenham importante retardo no esvaziamento gástrico, podem necessitar de um procedimento cirúrgico gástrico adicional.

Estes mesmos autores ressaltam princípios essenciais na construção de um mecanismo anti-refluxo, a saber: a) A inervação da transição esofagogástrica deve, fundamentalmente, ser preservada, para que a capacidade de relaxamento da cárdia seja mantida. b) A cirurgia deverá ser capaz de manter um segmento de esôfago na cavidade abdominal, para que a pressão intra-abdominal seja transmitida a este local, o que aumenta a eficácia do tratamento. c) A inervação da transição esofagogástrica deve, fundamentalmente, ser preservada, para que a capacidade de relaxamento da cárdia seja mantida. d) A fundoplicatura não deverá gerar uma resistência ao relaxamento do EIE que exceda a capacidade peristáltica do corpo do esôfago. e) A cirurgia deverá ser capaz de manter a fundoplicatura localizada no abdome sem tensão, com a crura diafragmática acima do reparo cirúrgico.

Atualmente, com a evolução progressiva da terapia medicamentosa para a DRGE, observa-se que, apesar do bom controle da sintomatologia com uso de IBP, uma parte significativa dos enfermos necessita de tratamento clínico prolongado para permanecerem assintomáticos (Shay, Tutuian, Sifrim et al., 2004).

Deste modo, muitos doentes optam pela correção cirúrgica do defeito anatômico que causa o refluxo, quando informados que deverão manter o tratamento clínico por longo período ou *ad aeternum*.

O reparo cirúrgico da anatomia da transição esofagogástrica inclui a adequada evidenciação dos pilares diafragmáticos, após cuidadosa dissecação, com aproximação dos mesmos através de sutura, a identificação e preservação dos nervos vagos, dissecação circunferencial do esôfago abdominal, com mobilização do fundo gástrico. E finalmente, a construção de uma válvula envolvendo, parcial ou totalmente, o esôfago distal com o fundo do estômago mobilizado (DeMeester, Peters, 1995, Lopes, 1998).

Alguns autores recomendam que uma funduplicatura parcial estaria indicada para casos com alterações importantes da motilidade do corpo do esôfago, em que a força propulsiva deste corpo esofágico não seria capaz de vencer a barreira criada por uma funduplicatura total (DeMeester, Peters, 1995, Kahrilas, Dodds, Hogan, 1988). Mas, trata-se de assunto controverso, existindo autores que contestem esta conduta (Fibbe, Layer, Keller et al., 2001). Nasi e colaboradores (Nasi et al., 2001) alertam-nos 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”.

Estudos demonstraram que a funduplicatura laparotômica determina um significativo aumento na pressão basal do EIE (Goodall & Temple, 1980). Estes mesmos resultados também foram obtidos através da funduplicatura realizada por videolaparoscopia (Hinder et al., 1994).

Para que o tratamento cirúrgico seja efetivo é necessário que seus objetivos sejam atingidos sem complicações, permitindo ao paciente uma boa qualidade de vida, sem 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).

Portanto, pacientes que apresentam sintomas de RGE após tratamento cirúrgico, que referem dificuldade de se alimentarem normalmente e desconforto importante após e durante a alimentação, indicam falha nesta modalidade de tratamento. Dor torácica recorrente e disfagia são os mais comuns sintomas relatados pelos pacientes no pós-operatório. São sintomas frequentes nas primeiras semanas após a cirurgia, tendendo a desaparecer com o passar do tempo.

Contudo, a disfagia pode persistir, com intensidade considerável, com evidente prejuízo na qualidade de vida do doente (Pursnani Sataloff, Zayas et al., 1997, Collet, Cadière, 1995, DeMeester, Bonavina, Albertucci, 1986, DeMeester, Peters, 1995, Lopes, 1998, Slim 2000).

De maneira geral, a principal causa deste desfecho desfavorável é técnica cirúrgica inadequada. Em estudo realizado por DeMeester & Peters (DeMeester, Peters, 1995), com 65 pacientes que necessitaram de reoperação após cirurgia anti-refluxo, a causa mais frequente de falha cirúrgica foi a localização incorreta da fundoplicatura (31%). Em seguida, a perda parcial ou total da fundoplicatura (21%), herniação da fundoplicatura para o tórax (18%), diagnóstico inicial incorreto (15%), seleção incorreta do procedimento (8%) e, finalmente, fundoplicatura muito apertada ou muito longa (7%).

A abordagem dos pacientes que tiveram uma falha do tratamento cirúrgico deve ser bastante criteriosa, utilizando-se toda propedêutica disponível para escolha da melhor conduta a ser adotada.

Desconsiderando fatores diretamente ligados à técnica cirúrgica, já bem documentados como causadores de disfagia pós-operatória persistente, elaboramos o presente trabalho buscando

fatores responsáveis por esta complicação relacionados à seleção do candidato ao tratamento cirúrgico da DRGE.

A cirurgia deve ser sempre encarada como modalidade complementar no arsenal terapêutico de pacientes com DRGE. A terapia medicamentosa e mudanças em hábitos de vida controlam a doença na grande maioria dos pacientes com DRGE (Lundell, Attwood, Ell et al., 2008).

A cirurgia antirefluxo é um procedimento terapêutico cuja eficácia no controle da DRGE a longo prazo está muito bem documentada (Lundell, 2010).

Trata-se de procedimento seguro com mortalidade praticamente nula, porém, não isenta de complicações, tais como a disfagia, o refluxo gastroesofágico residual e a incapacidade de eructação - *gas bloat syndrome* (Triponez, Dumonceau, Azagury, 2005).

No entanto, a seleção criteriosa dos pacientes a serem operados é fator crítico no sucesso desta terapia. Por muito tempo preconizou-se que a cirurgia estaria indicada nos casos de “intratabilidade clínica” e nas formas complicadas da doença. Nos últimos anos, o significativo avanço da terapia medicamentosa com drogas cada vez mais eficientes pode-se afirmar que são incomuns tais casos “intratáveis”. Na verdade, o que se observa é que parte significativa dos enfermos necessitam de tratamento clínico prolongado (comportamental e medicamentoso) para permanecerem assintomáticos Assim, atualmente as indicações do tratamento cirúrgico seriam a intolerância ao controle clínico prolongado, formas complicadas da doença (ulceração, estenose e esôfago de Barrett) e portadores de manifestações respiratórias relevantes, relacionadas à DRGE (Shay, Tutuian, Sifrim et al., 2004).

1.7.1- Acesso laparoscópico

Debates sobre a factibilidade laparoscópica de diversos procedimentos, tradicionalmente realizados por via laparotômica, têm sido frequentes nos últimos tempos e a cirurgia antirefluxo não foi exceção. Atualmente não restam dúvidas sobre os benefícios da videolaparoscopia no tratamento cirúrgico da DRGE, com redução da dor pós-operatória, menor tempo de internação, reinício precoce às atividades cotidianas e menor taxa de infecção de ferida operatória, com eficácia semelhante à cirurgia aberta (Peters, Mukhtar, Yunus et al., 2009).

1.7.2- A Válvula antirefluxo

O tipo de válvula a ser realizada, se parcial ou total, tem sido objeto de estudo de diversos grupos de pesquisa. No entanto, apesar do elevado número desses estudos realizados durante as últimas décadas, foram observadas evidentes falhas científicas em número significativo dos protocolos (Catarci, Gentileschi, Papi et al., 2004).

A válvula total, construída de acordo com os princípios originalmente descritos por Nissen (Nissen, 1956), é a operação antirefluxo mais realizada no mundo. A desvantagem bem documentada de uma válvula total é ocorrência relativamente frequente de disfagia pós-operatória, sobretudo nas primeiras 6 semanas após o procedimento (Anvari, Allen, 1998, Watson, Pike, Baigrie et al., 1997). Outras manifestações descritas são a dificuldade/incapacidade de eructar, plenitude pós-prandial e flatulência. Na tentativa de minimizar estes efeitos indesejados foram propostas diversas técnicas de válvulas parciais, com variados graus de envolvimento do esôfago abdominal, anteriores e posteriores.

Os resultados das funduplicaturas parciais em relação às totais foram comparados em muitos ensaios clínicos randomizados (Chew, Jamieson, Devitt et al., 2011), assim como, também, os resultados entre as funduplicaturas anteriores e posteriores (Engstrom, Lonroth, Mardami et al., 2007). Nenhuma diferença estatística significativa foi encontrada entre

funduplicaturas parcial anterior, parcial posterior ou total, em relação a disfagia ou recorrência de sintomas de RGE. Ainda na tentativa de um procedimento eficaz e seguro, em relação a disfagia pós operatória, outras técnicas e técnicas mistas foram propostas (Lopes, 1991; Lopes, 1998; Lopes et al, 2001; Andreollo & Lopes, 2008).

Lopes et al. (1998) empregaram a a técnica de Nissen modificada por videolaparoscopia para o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico complicada ou não em 59 pacientes. Esta técnica foi proposta por Brandalise et al. (Aranha & Brandalise, 1995; Andreollo & Lopes, 2008). Os doentes foram seguidos por um período médio de 20,8 meses e após serem analisados por entrevista clínica, exames radiográfico, endoscópico, manométrico e cintilográfico, os autores concluíram que a técnica proposta foi realizada sem dificuldades, podendo ser concluída em todos os doentes. A taxa de morbimortalidade com a técnica empregada foi baixa obtendo-se excelentes e bons resultados pela avaliação clínica em 93,1% dos doentes. Quando se comparou com o diagnóstico pré-operatório de esofagite complicada e não complicada, os resultados foram 90,3% e 96,3%, respectivamente, não sendo diferença estatisticamente significativa. Além disso, a avaliação funcional pelos estudos radiográfico, endoscópico, manométrico e cintilográfico, mostrou melhora nos parâmetros analisados entre o pré e o pós-operatório na quase totalidade dos pacientes, com diferença estatisticamente significativa. A cintilografia mostrou diferenças não significativas entre o pré e o pós-operatório.

1.8- Disfagia após cirurgia antirefluxo

Disfagia após terapia cirúrgica da DRGE é bastante frequente, sobretudo nas primeiras 6 semanas, período em que é caracterizada como sendo precoce. Após esse período, classificamos tal quadro como persistente, o que ocorre em 3-30% dos pacientes, com importante impacto sobre a qualidade de vida do doente (DeMeester, Bonavina, Albertucci et al., 1986).

Disfagia pré-operatória é freqüentemente relatada em pacientes submetidos a cirurgia anti-refluxo e geralmente desaparece após a confecção da funduplicatura. Desenvolvimento, persistência ou piora da disfagia no período pós-operatório depende de um certo número de fatores.

Em termos gerais, estes fatores podem ser divididos em relacionados com a cirurgia, e, em relacionados com as características dos pacientes. Fatores cirúrgicos estão relacionadas principalmente ao grau, aperto e comprimento da válvula (Shirazi, Schulze, Soper et al., 1987). Dismotilidade esofágica pré-existente e subclínica no período pré-operatório pode levar a manifestação clínica de disfagia no pós-operatório (Pandolfino, Curry, Shi et al., 2005). A presença de disfunção motora esofágica prévia tem sido sugerida como importante causa de incidência de disfagia pós-operatória (Gill, Bowes, Murphy et al., 1986, Beckingham, Cariem, Bornman et al., 1998). No entanto, vários estudos não conseguiram demonstrar que a manometria pré-operatória é um preditor de disfagia pós-operatória (Mughal, Bancewicz, Marples et al., 1990, Anvari, Allen, 1998, Cole, Van den Bogaerde, Van der Walt, 2005).

2. OBJETIVOS

Os objetivos desta pesquisa são:

- a) Avaliar doentes submetidos a tratamento cirúrgico para **DRGE**, operados laparoscopicamente pela **técnica de Nissen modificada**, com relação a ocorrência de **disfagia persistente pós-operatória**.
- b) Verificar **associação** entre variáveis de interesse neste grupo estudado.
- c) Identificar possíveis **fatores de risco pré-operatórios** para disfagia pós-operatória, **relacionados ao paciente**, com os dados obtidos neste grupo, a partir de história clínica, avaliação endoscópica, manométrica, radiológica e cintilográfica.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1- Casuística

Entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004, 55 pacientes que foram submetidos a tratamento cirúrgico para DRGE, pela técnica de Nissen modificada, foram avaliados no Hospital de Clínicas e no Gastrocentro – UNICAMP. O tempo de seguimento ambulatorial variou entre 10 e 108 meses, com média de 47 meses e 15 dias.

Eram 27 pacientes do sexo masculino e 28 do sexo feminino. A idade variou entre 25 a 74 anos, sendo a média de 50 anos, com tempo médio de doença de 70 meses (1-420 meses). Manifestações extra-esofágicas foram identificadas em 13 pacientes (23,64%).

Foram incluídos neste estudo pacientes sem e com disfagia pré-operatória, que não foram submetidos a dilatação esofágica endoscópica pré-operatória.

Quanto a disfagia, os pacientes foram classificados, de acordo com os critérios de Saeed (Saeed, Winchester, Ferro et al., 1995), em sem disfagia, com disfagia leve e com disfagia intensa, para fins estatísticos.

Tabela 1 – Classificação para disfagia proposta por Saeed et al.,1995.

0	Incapaz de deglutir
1	Deglute líquidos com dificuldade e não deglute sólidos
2	Deglute líquidos sem dificuldade e não deglute sólidos
3	Dificuldade ocasional para deglutir sólidos
4	Rara dificuldade para deglutir sólidos
5	Deglutição normal

Assim, pacientes com grau 5 de disfagia foram classificados como sem disfagia. Aqueles com graus 4 e 3 como disfagia leve. Os demais, foram classificados como portadores de disfagia intensa.

A indicação cirúrgica foi baseada na história clínica e em exames complementares (EDA, RXEED e cintilografia). Esta indicação baseou-se na necessidade constante de utilizarem por longo tempo bloqueadores de bomba de prótons, com recidiva dos sintomas após a interrupção da medicação e/ou presença de complicações, como esôfago de Barrett, estenose e ulcerações esofágicas extensas.

Os pacientes foi operados pelo mesmo grupo de cirurgiões do Hospital de Clínicas da UNICAMP empregando técnica cirurgica padronizada.

3.1.1- Critérios de exclusão

Foram avaliados 154 prontuários de pacientes submetidos a cirurgia antirefluxo, entre 2000 e 2004, pela técnica de Nissen Modificada, proposta por Brandalise (Aranha & Brandalise, 1995). Foram excluídos deste estudo, pacientes com registros de prontuário inadequados e que necessitaram de reoperação.

3.1.2- Preparo pré-operatório

Os pacientes foram submetidos a jejum pré-operatório de 12 horas. Tomaram banho imediatamente antes de serem encaminhados ao centro cirúrgico e tricotomia tóraco-abdominal foi realizada, momentos antes da cirurgia, quando necessária. Antibioticoprofilaxia foi rotineira. Não foi realizada sondagem vesical de demora, exceto quando indicado. Sondagem gástrica para descompressão foi usada temporariamente, por via oral, com retirada da sonda após a cirurgia.

Para a cirurgia, os pacientes foram posicionados em decúbito horizontal dorsal, com as pernas entreabertas apoiadas em perneiras fixas à mesa cirúrgica, com proclive de 30 graus e braço direito ao longo do corpo.

3.1.3- Técnica operatória

O cirurgião permanece entre os membros inferiores e o primeiro auxiliar a esquerda do paciente. O segundo auxiliar (condutor da câmera), sentado em banco alto, situa-se a esquerda do cirurgião, e, portanto, a direita do paciente. Esta situação permite a toda equipe atuar com observação de apenas um monitor.

Para realização do pneumo-peritônio utiliza-se a agulha de Verress. O sítio de punção deve variar de acordo com biótipo do paciente, doenças associadas e cirurgias prévias.

A punção habitualmente deve ser realizada através de pequena incisão cutânea transversal, situada na linha média, ou 2 centímetros a esquerda da mesma, e acima da cicatriz umbilical. A distância em relação ao apêndice xifóide varia de acordo com o biótipo, tamanho da hérnia e angulo da ótica a ser utilizada. Costumeiramente este local está situado acima de um ponto intermediário entre a cicatriz umbilical e o apêndice xifóide. O nível de pressão intra-abdominal foi de, no máximo, 15 mmHg.

A ótica, de 45 graus, é passada no local da punção para insuflação do pneumoperitônio, através de um trocar de 10 mm. Um segundo trocar de 10 mm foi colocado na posição transretal esquerda, no hipocôndrio esquerdo, para manipulação de instrumental principal. Outros 3 trocarteres de 5 mm foram passados. Um paralelo ao segundo de 10mm, no hipocôndrio direito, um na região subcostal esquerda para apreensão gástrica e um subxifóideo, para afastamento do lobo esquerdo do fígado.

Foi realizado o inventário da cavidade abdominal e, a seguir, iniciou-se a dissecação do esôfago abdominal, com abertura do pequeno omento, cranialmente ao ramo hepático do nervo vago anterior, liberação da membrana frenoesofágica, e dissecação dos pilares do hiato esofágico diafragmático.

Foi confeccionada uma janela retroesofágica, através de dissecação romba, com isolamento do esôfago e seu reparo com um dreno de penrose número 2. Os nervos vagos, anterior e posterior, são preservados junto ao esôfago.

A liberação do fundo gástrico foi realizada pela lise de aderências frouxas locais, sem ligadura dos vasos gástricos curtos.

Então, foi realizada hiatoplastia, com aproximação dos pilares do hiato esofágico através de um, ou mais, pontos em X, com fio de policron 2-0, com agulha atraumática. O calibre do hiato, após este passo, ficou equivalente a uma pinça de apreensão aberta.

A seguir, realizou-se a esofagogastropexia, com uma extensão entre 6 e 7 cm, com pontos simples, de policron 2-0, agulha atraumática. Foi feito um ponto inicial, envolvendo completamente o esôfago abdominal com a parede posterior do fundo gástrico. Após este primeiro ponto, aproximou-se o estômago lateralmente à parede do esôfago, tanto a direita quanto a esquerda, com quatro pontos parciais, 2 acima e dois abaixo do ponto inicial total. Testou-se a funduplicatura para que ficasse frouxa ao redor do esôfago, com passagem de um pinça por debaixo da válvula entre estômago e esôfago (Figura 1).

Figura 1 – Válvula confeccionada através da técnica de Nissen modificada proposta por Brandalise et al. (Aranha & Brandalise, 1995).



3.2 Método

3.2.1- Endoscopia digestiva alta

Todos os pacientes deste estudo foram submetidos a EDA pré-operatória. A classificação endoscópica utilizada para avaliação de esofagite foi a de Los Angeles. Além disso, foi avaliada a existência de hérnia hiatal e sua extensão, em centímetros.

3.2.2- Radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno

Dos 55 doentes, 37 realizaram RXEED (67,27%). 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 300 ml 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. Foram estudados a presença e intensidade do RGE no exame dinâmico, sinais de esofagite e ocorrência de ondas terciárias. Quanto ao refluxo, este foi classificado em grau 1 (leve) quando atingia apenas o terço

distal do esôfago, em grau 2 (moderado) quando atingia os dois terços distais esofágicos e grau 3 (intenso) quando atingia o terço proximal do esôfago.

3.2.3- Cintilografia esofágica

A cintilografia esofágica foi realizada em 27 pacientes (49,09%). O radiofarmaco utilizado é o enxofre coloidal marcado com ^{99m}Tc , administrado por via oral, em forma líquida. Os pacientes mantiveram-se em jejum de pelo menos 8 horas, antes do exame. Foi utilizado colimador de alta resolução e dosagem de 1mCi. A aquisição de imagens iniciou-se logo após administração do radiofármaco com imagens sequenciais, com intervalo de 15 segundos por imagem, por 20 minutos. Foram avaliados o grau do RGE: grau 1 (leve) quando o radiofármaco atingia apenas o terço distal do esôfago, em grau 2 (moderado) quando atingia os dois terços distais esofágicos e grau 3 (intenso) quando atingia o terço proximal do esôfago, e, a duração do refluxo, em segundos.

3.2.4- Manometria esofágica

Todos os pacientes do estudo foram submetidos à manometria esofágica após jejum de pelo menos 6 horas, 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 pela 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. Os valores de normalidade foram baseados em estudos populacionais (Castell, 1994).

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.

Os critérios utilizados para a classificação dos distúrbios motores do esôfago foram os propostos por Specheler & Castell (Specheler, Castell, 2001), 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.

3.2.5- Dados pós-operatórios

Foram catalogados os seguintes dados após a cirurgia:

- a) Presença de complicações.
- b) Número de óbitos.
- c) Tempo de internação.
- d) Presença e intensidade de disfagia pós-operatória precoce - até 6 semanas.
- e) Presença e intensidade de disfagia pós-operatória persistente - após 6 semanas.
- f) Necessidade de dilatação endoscópica e sua eficácia.
- g) Melhora das manifestações extra-esofágicas atribuídas à DRGE.
- h) Necessidade de uso de medicações anti-refluxo.
- i) Satisfação com a cirurgia.

3.2.6- Análise estatística

A análise dos dados foi feita mediante análise descritiva com apresentação de tabelas de frequências para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis numéricas. Para verificar associação ou para comparar proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fischer, quando necessário. Para comparação de medidas numéricas entre 2 grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney e entre 3 grupos o teste de Kruskal-Wallis. E por fim, para identificação de fatores associados à disfagia tardia foi utilizada a análise de regressão logística univariada e múltipla. Foi adotado o valor de 0,05 ou 5% para o nível de significância, ou seja, para a rejeição da hipótese de nulidade.

Todos os dados colhidos foram registrados e organizados em planilha eletrônica construída no programa Microsoft Office Excel 2007[®].

O programa computacional utilizado para os cálculos estatísticos foi Statistical Analysis System (SAS) for Windows, versão 9.2. SAS Institute Inc, 2002-2008[®], Cary, NC, USA.

4. RESULTADOS

4.1- Análise descritiva geral pré-operatória

4.1.1- Disfagia pré-operatória

Dos 55 pacientes estudados, 30 negavam qualquer evidência de disfagia em anamnese dirigida para tal sintoma (54,55%). Nos demais, 16 (29,09%) referiam disfagia leve e 9 (16,36%) disfagia intensa.

4.1.2- Manometria esofágica pré-operatória

Para adequado agrupamento estatístico dos pacientes, consideramos 4 diagnósticos manométricos pré-operatórios nos pacientes estudados:

- a) Manometria normal: 5 pacientes (9,09%)
- b) Hipotonia isolada do EEI: 24 pacientes (43,64%)
- c) Hipotonia do EEI associada à alteração motora do corpo esofágico: 23 pacientes (41,82%)
- d) Alteração motora do corpo esofágico isolada: 3 pacientes (5,45%)

4.1.3- Endoscopia digestiva alta pré-operatória

Conforme a classificação de Los Angeles os doentes foram divididos nos seguintes grupos:

- a) EDA normal: 7 pacientes (12,73%).

- b) Esofagite leve (grau A de Los Angeles): 12 pacientes (21,82%).
- c) Esofagite moderada (grau B de Los Angeles): 18 pacientes (32,73%).
- d) Esofagite intensa (graus C e D de Los Angeles): 18 pacientes (32,73%).

A extensão da hérnia hiatal observada nas endoscopias digestivas variou entre 2 e 8 centímetros, com média 28 milímetros.

Foram observados que 9 pacientes apresentavam esôfago de Barrett (16,36%), devidamente confirmados por estudo anatomopatológico, nenhum com displasia e todos com esofagite grau A.

4.1.4- Estudo radiológico do esôfago

4.1.4.1- RGE no RXEED

A ausência de RGE diagnosticado à fluoroscopia foi observada em 5 pacientes (13,89%), dos 36 submetidos a este exame. RGE grau 1 foi visto em 3 pacientes (8,33%), grau 2 em 4 (11,11%) e grau 3 em 24 (66,67%).

4.1.4.2- Esofagite no RXEED

Sinais sugestivos de esofagite foram descritos em 15 pacientes (41,67%).

4.1.4.3- Ondas terciárias no RXEED

Foram observadas ondas terciárias em 5 pacientes (15,15%).

4.1.5- Cintilografia esofágica

Cinco pacientes apresentaram RGE grau 1 (18,52), 6 pacientes apresentaram RGE grau 2 (22,22%) e 11 pacientes (40,74%) RGE grau 3. A duração do RGE nesta avaliação variou entre 4 e 40 segundos, com média de 17 segundos. O RGE não foi observado em 5 pacientes submetidos a este exame (18,52%).

4.2- Análise descritiva geral pós-operatória

4.2.1- Morbi-mortalidade

Nenhum paciente faleceu em decorrência do ato cirúrgico neste estudo. Apenas 4 pacientes apresentaram alguma complicação operatória, sendo: 1 abscesso de parede abdominal, 1 acidente vascular isquêmico, 1 abertura de pleura pulmonar, sem necessidade de drenagem torácica e 1 íleo paralítico prolongado, com distensão abdominal sintomática.

O tempo médio de permanência hospitalar foi de 3 dias, variando entre 2 e 10 dias.

4.2.2- Disfagia pós-operatória precoce (até 6 semanas)

Entre todos os pacientes, 33 não apresentaram disfagia nas primeiras semanas pós-operatórias (60%). Os demais apresentaram disfagia no pós-operatório (40%), sendo classificados como (Saeed et al., 1995) : disfagia leve em 14 pacientes (25,45%) e intensa em 8 doentes (14,55%).

4.2.3- Disfagia pós-operatória persistente (após 6 semanas)

Do total de doentes analisados, 35 pacientes não apresentaram disfagia persistente (63,64%). Entretanto, disfagia tardia (após 6 semanas da cirurgia) ocorreu em 20 pacientes (36,36%), sendo considerada leve em 16 pacientes (29,09%) e intensa em apenas 4 (7,27%).

4.2.4- Necessidade de dilatação esofágica endoscópica

Devido disfagia persistente, 10 pacientes foram submetidos a dilatação da junção esofagogástrica com auxílio da EDA e empregando-se as sondas de Savary-Gilliard (18,18%). Destes, 9 (90%) apresentaram melhora do quadro disfágico.

4.2.5- Necessidade de medicação após cirurgia

Medicação anti-refluxo (inibidores da bomba de prótons e/ou bloqueadores do receptor H₂, associados ou não com pró-cinéticos) foi usada por 15 pacientes (27,27%).

4.2.6- Satisfação com a cirurgia

Durante o tempo de seguimento ambulatorial, 47 pacientes estavam satisfeitos com a cirurgia (85,45%).

4.3- Análises descritivas e associações

4.3.1- Disfagia pré-operatória e diagnóstico manométrico

Não houve associação estatística entre diagnóstico manométrico e disfagia pré-operatória ($p=0.6347$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Mostra a análise comparativa entre disfagia pré-operatória e diagnóstico manométrico.

DISFAGIA PRÉ-OP	DIAGNÓSTICO MANOMÉTRICO				
	1	2	3	4	Total
Frequencia					
% Geral					
% Linha					
	4	14	11	1	30
AUSENTE	7.27	25.45	20.00	1.82	54.55
	13.33	46.67	36.67	3.33	
	80.00	58.33	47.83	33.33	
	0	7	8	1	16
LEVE	0.00	12.73	14.55	1.82	29.09
	0.00	43.75	50.00	6.25	
	0.00	29.17	34.78	33.33	
	1	3	4	1	9
INTENSA	1.82	5.45	7.27	1.82	16.36
	11.11	33.33	44.44	11.11	
	20.00	12.50	17.39	33.33	
Total	5	24	23	3	55
	9.09	43.64	41.82	5.45	100.00

DIAGNÓSTICO MANOMÉTRICO: 1. NORMAL 2. HIPOTONIA ISOLADA DE EEI 3. HIPOTONIA DO EEI ASSOCIADA A DISMOTILIDADE DO CORPO ESOFÁGICO 4. DISMOTILIDADE DO CORPO ESOFÁGICO ISOLADA.

Valor-p=0.6347 (Fisher)

4.3.2- Diagnóstico manométrico pré-operatório e disfagia pós-operatória precoce

Não houve associação estatística entre diagnóstico manométrico e disfagia pós-operatória precoce (p=0.7071) (Tabela 3).

Tabela 3 – Mostra análise comparativa entre diagnóstico manométrico e disfagia pós-operatória precoce.

DIAGNÓSTICO MANOMÉTRICO				
Frequencia				
% Geral				
% Linha	INTENSIDADE DA DISFAGIA PRECOCE			
% Coluna	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
	2	2	1	5
1	3.64	3.64	1.82	9.09
	40.00	40.00	20.00	
	6.06	14.29	12.50	
	17	4	3	24
2	30.91	7.27	5.45	43.64
	70.83	16.67	12.50	
	51.52	28.57	37.50	
	12	7	4	23
3	21.82	12.73	7.27	41.82
	52.17	30.43	17.39	
	36.36	50.00	50.00	
	2	1	0	3
4	3.64	1.82	0.00	5.45
	66.67	33.33	0.00	
	6.06	7.14	0.00	
Total	33	14	8	55
	60.00	25.45	14.55	100.00

DIAGNÓSTICO MANOMÉTRICO: 1. NORMAL 2. HIPOTONIA ISOLADA DE EEI 3. HIPOTONIA DO EEI ASSOCIADA A DISMOTILIDADE DO CORPO ESOFÁGICO 4. DISMOTILIDADE DO CORPO ESOFÁGICO ISOLADA.

Valor-p=0.7071 (Fisher)

4.3.3- Diagnóstico manométrico pré-operatório e disfagia pós-operatória persistente

Não houve associação estatística entre diagnóstico manométrico e disfagia pós-operatória persistente (p=0.2783) (Tabela 4).

Tabela 4 – Mostra a análise comparativa entre diagnóstico manométrico e disfagia pós-operatória persistente.

DIAGNÓSTICO MANOMÉTRICO				
Frequencia				
% Geral				
% Linha	INTENSIDADE DA DISFAGIA PERSISTENTE			
% Coluna	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
1	4	0	1	5
	7.27	0.00	1.82	9.09
	80.00	0.00	20.00	
	11.43	0.00	25.00	
2	15	6	3	24
	27.27	10.91	5.45	43.64
	62.50	25.00	12.50	
	42.86	37.50	75.00	
3	14	9	0	23
	25.45	16.36	0.00	41.82
	60.87	39.13	0.00	
	40.00	56.25	0.00	
4	2	1	0	3
	3.64	1.82	0.00	5.45
	66.67	33.33	0.00	
	5.71	6.25	0.00	
Total	35	16	4	55
	63.64	29.09	7.27	100.00

DIAGNÓSTICO MANOMÉTRICO: 1. NORMAL 2. HIPOTONIA ISOLADA DE EEI 3. HIPOTONIA DO EEI ASSOCIADA A DISMOTILIDADE DO CORPO ESOFÁGICO 4. DISMOTILIDADE DO CORPO ESOFÁGICO ISOLADA.

Valor-p=0.2783 (Fisher)

4.3.4- Intensidade de esofagite à endoscopia pré-operatória e disfagia pré-operatória

Não houve associação estatística entre intensidade de esofagite à endoscopia pré-operatória e disfagia pré-operatória (p=0.4647) (Tabela 5).

Tabela 5 – Mostra a análise comparativa entre intensidade de esofagite à endoscopia pré-operatória e disfagia pós-operatória.

DISFAGIA PRÉ-OP						
Frequencia						
% Geral						
% Linha	INTENSIDADE DE ESOFAGITE - EDA PRÉ-OPERATÓRIA					
% Coluna	0	1	2	3	4	Total
AUSENTE	3	8	10	7	2	30
	5.45	14.55	18.18	12.73	3.64	54.55
	10.00	26.67	33.33	23.33	6.67	
	42.86	66.67	55.56	58.33	33.33	
LEVE	3	1	7	3	2	16
	5.45	1.82	12.73	5.45	3.64	29.09
	18.75	6.25	43.75	18.75	12.50	
	42.86	8.33	38.89	25.00	33.33	
INTENSA	1	3	1	2	2	9
	1.82	5.45	1.82	3.64	3.64	16.36
	11.11	33.33	11.11	22.22	22.22	
	14.29	25.00	5.56	16.67	33.33	
Total	7	12	18	12	6	55
	12.73	21.82	2.73	21.82	10.91	100.00

INTENSIDADE DE ESOFAGITE - EDA PRÉ-OPERATÓRIA: 0. EDA Normal 1. Esofagite grau A de Los Angeles 2. Esofagite grau B de Los Angeles 3. Esofagite grau C de Los Angeles 4. Esofagite grau D de Los Angeles.

Valor-p=0.4647 (Fisher)

4.3.5- Sintomatologia extra-esofágica e disfagia pré-operatória, pós-operatória precoce e pós-operatória persistente

Não houve associação estatística entre sintomatologia extra-esofágica e disfagia pré (p=0.1554) ou pós-operatória, seja ela precoce (p=0.2355) ou persistente (p=0.2588) (Tabelas 6,7 e 8).

Tabela 6 – Mostra a análise comparativa entre sintomatologia extra-esofágica e disfagia pré-operatória.

SINTOMAS EXTRA-ESOFÁGICOS				
Frequencia				
% Geral				
% Linha	INTENSIDADE DA DISFAGIA PRÉ-OP			
% Coluna	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
-----+-----+-----+-----+				
AUSENTE	21	15	6	42
	38.18	27.27	10.91	76.36
	50.00	35.71	14.29	
	70.00	93.75	66.67	
-----+-----+-----+-----+				
PRESENTES	9	1	3	13
	16.36	1.82	5.45	23.64
	69.23	7.69	23.08	
	30.00	6.25	33.33	
-----+-----+-----+-----+				
Total	30	16	9	55
	54.55	29.09	16.36	100.00

Valor-p=0.1554 (Fisher)

Tabela 7 – Mostra a análise comparativa entre sintomatologia extra-esofágica e disfagia pós-operatória precoce.

SINTOMAS EXTRA-ESOFÁGICOS				
Frequencia				
% Geral				
% Linha	INTENSIDADE DA DISFAGIA PÓS-OP PRECOCE			
% Coluna	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
-----+-----+-----+-----+				
AUSENTE	24	13	5	42
	43.64	23.64	9.09	76.36
	57.14	30.95	11.90	
	72.73	92.86	62.50	
-----+-----+-----+-----+				
PRESENTES	9	1	3	13
	16.36	1.82	5.45	23.64
	69.23	7.69	23.08	
	27.27	7.14	37.50	
-----+-----+-----+-----+				
Total	33	14	8	55
	60.00	25.45	14.55	100.00

Valor-p=0.2355 (Fisher)

Tabela 8 – Mostra a análise comparativa entre sintomatologia extra-esofágica e disfagia pós-operatória persistente.

SINTOMAS EXTRA-ESOFÁGICOS				
% Geral				
% Linha				
% Coluna				
INTENSIDADE DA DISFAGIA PÓS-OP PERSISTENTE				
% Geral	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
-----+-----+-----+-----+-----				
AUSENTES	29	10	3	42
	52.73	18.18	5.45	76.36
	69.05	23.81	7.14	
	82.86	62.50	75.00	
-----+-----+-----+-----+-----				
PRESENTES	6	6	1	13
	10.91	10.91	1.82	23.64
	46.15	46.15	7.69	
	17.14	37.50	25.00	
-----+-----+-----+-----+-----				
Total	35	16	4	55
	63.64	29.09	7.27	100.00

Valor-p=0.2588 (Fisher)

4.3.6- Extensão da hérnia hiatal à EDA e disfagia pré e pós-operatória

Não houve associação entre a extensão da hérnia hiatal, em cm, visualizada em EDA, e, disfagia pré (p=0.2663) e pós-operatória, precoce (p=0.3631) ou persistente (p=0.3665) (Tabela 9).

Tabela 9 – Mostra a análise comparativa entre a extensão da hérnia hiatal à EDA e disfagia pré e pós-operatória

DISFAGIA PRÉ	N	Média	desvio padrão	mínimo	mediana	máximo	valor-p
(Kruskal-Wallis)							
1	30	2.6	2.4	0.0	3.0	8.0	
2	16	3.5	1.3	0.0	4.0	5.0	
3	9	2.4	1.9	0.0	3.0	5.0	0.2663

PÓS PRECOCE	N	Média	desvio padrão	mínimo	mediana	máximo	valor-p
(Kruskal-Wallis)							
1	33	2.9	2.3	0.0	3.0	8.0	
2	14	3.2	1.6	0.0	4.0	6.0	
3	8	1.8	2.0	0.0	1.5	4.5	0.3641

PÓS TARDIA	N	Média	desvio padrão	mínimo	mediana	máximo	valor-p
(Kruskal-Wallis)							
1	35	3.1	2.3	0.0	3.5	8.0	
2	16	2.6	1.7	0.0	3.0	5.0	
3	4	1.8	2.1	0.0	1.5	4.0	0.3665

4.3.7- Ondas terciárias no estudo contrastado do esôfago pré-operatório e disfagia pré e pós-operatória

Não houve associação entre a presença de ondas terciárias no RXEED pré-operatório e disfagia pré ($p=0.7983$) e pós-operatória, precoce ($p=0.4160$) ou persistente ($p=0.5797$) (Tabelas 10,11, e 12).

Tabela 10 - Mostra a análise comparativa entre a presença de ondas terciárias no RXEED pré-operatório e disfagia pré-operatória

ONDA TERCIÁRIA				
Frequencia	DISFAGIA PRÉ-OPERATÓRIA			
% Geral				
% Linha				
% Coluna	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
AUSENTES	16	6	6	28
	48.48	18.18	18.18	84.85
	57.14	21.43	21.43	
	80.00	85.71	100.00	
PRESENTES	4	1	0	5
	12.12	3.03	0.00	15.15
	80.00	20.00	0.00	
	20.00	14.29	0.00	
Total	20	7	6	33
	60.61	21.21	18.18	100.00

Valor- $p=0.7983$ (Fisher)

Tabela 11 - Mostra a análise comparativa entre a presença de ondas terciárias no RXEED pré-operatório e disfagia pós-operatória precoce

ONDA TERCIÁRIA				
Frequencia	DISFAGIA PÓS PRECOCE			
% Geral				
% Linha				
% Coluna	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
AUSENTE	17	8	3	28
	51.52	24.24	9.09	84.85
	60.71	28.57	10.71	
	77.27	100.00	100.00	
PRESENTE	5	0	0	5
	15.15	0.00	0.00	15.15
	100.00	0.00	0.00	
	22.73	0.00	0.00	
Total	22	8	3	33
	66.67	24.24	9.09	100.00

Valor- $p=0.4160$ (Fisher)

Tabela 12 - Mostra a análise comparativa entre a presença de ondas terciárias no RXEED pré-operatório e disfagia pós-operatória persistente

ONDA TERCIÁRIA				
Frequencia	DISFAGIA PÓS PRECOCE			
% Geral	DISFAGIA PÓS PRECOCE			
% Linha	DISFAGIA PÓS PRECOCE			
% Coluna	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
AUSENTE	17	9	2	28
	51.52	27.27	6.06	84.85
	60.71	32.14	7.14	
	85.00	90.00	66.67	
PRESENTE	3	1	1	5
	9.09	3.03	3.03	15.15
	60.00	20.00	20.00	
	15.00	10.00	33.33	
Total	20	10	3	33
	60.61	30.30	9.09	100.00

Valor-p=0.5797 (Fisher)

4.3.8. - Tempo de doença e disfagia pré-operatória, pós-operatória precoce e pós-operatória persistente

Não houve associação entre tempo de doença, em meses, antes do tratamento cirúrgico e ocorrência de disfagia pré (p=0.6468) ou pós-operatória, precoce (p=0.2745) ou persistente (p=0.2560) (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13 - Mostra a análise comparativa entre tempo de doença e disfagia pré-operatória

DISFAGIA PRÉ (Kruskal-Wallis)	N	Média	desvio padrão	mínimo	mediana	máximo	valor-p
1	30	75.8	86.6	1.0	48.0	420.0	
2	16	52.4	63.9	5.0	30.0	264.0	
3	8	84.1	118.1	5.0	36.0	360.0	0.6468

Tabela 14 - Mostra a análise comparativa entre tempo de doença e disfagia pós-operatória

DISFAGIA PRECOCE (Kruskal-Wallis)	N	Média	desvio padrão	mínimo	mediana	máximo	valor-p
1	33	55.5	55.5	1.0	36.0	240.0	
2	14	61.6	67.5	2.0	36.0	264.0	
3	7	156.0	166.6	12.0	120.0	420.0	0.2745
DISFAGIA TARDIA (Kruskal-Wallis)	N	Média	desvio padrão	mínimo	mediana	máximo	valor-p
1	35	64.9	84.6	1.0	36.0	420.0	
2	15	61.6	59.5	12.0	36.0	240.0	
3	4	147.0	147.4	24.0	102.0	360.0	0.2560

4.3.9.- Entre satisfação com a cirurgia e disfagia pós-operatória persistente

Houve associação estatística entre satisfação com a cirurgia e disfagia pós-operatória persistente ($p=0.0193$) (Tabela 15).

Tabela 15 - Mostra a análise comparativa entre satisfação com a cirurgia e disfagia pós-operatória persistente.

SATISFACAO				
Frequencia	DISFAGIA PÓS-OPERATÓRIA PERSISTENTE			
% Geral				
%Linha				
% Coluna	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
-----+-----+-----+-----+				
INSATISFEITO	2	4	2	8
	3.64	7.27	3.64	14.55
	25.00	50.00	25.00	
	5.71	25.00	50.00	
-----+-----+-----+-----+				
SATISFEITO	33	12	2	47
	60.00	21.82	3.64	85.45
	70.21	25.53	4.26	
	94.29	75.00	50.00	
-----+-----+-----+-----+				
Total	35	16	4	55
	63.64	29.09	7.27	100.00

Valor- $p=0.0193$ (Fisher)

4.3.10- Satisfação com a cirurgia e necessidade de uso de medicação anti-refluxo após cirurgia.

Houve associação estatística entre satisfação com a cirurgia e necessidade de uso de medicação anti-refluxo após cirurgia ($p<0,0001$) (Tabela 16).

Tabela 16 - Mostra a análise estatística entre satisfação com a cirurgia e necessidade de uso de medicação anti-refluxo após cirurgia.

MEDICAÇÃO			
Frequencia			
% Geral			
% Linha	SATISFACAO COM CIRURGIA		
% Coluna	INSATISFEITO	SATISFEITO	Total
NÃO	1	39	40
	1.82	70.91	72.73
	2.50	97.50	
	12.50	82.98	
SIM	7	8	15
	12.73	14.55	27.27
	46.67	53.33	
	87.50	17.02	
Total	8	47	55
	14.55	85.45	100.00

Valor-p<0.0001 (Fisher)

4.3.11- Necessidade de uso de medicação anti-refluxo após cirurgia e grau da esofagite endoscópica pré-operatória, grau do RGE no estudo contrastado do esôfago pré-operatório e grau do RGE na cintilografia pré-operatória.

Não houve associação entre uso de medicação anti-refluxo após cirurgia e grau da esofagite endoscópica pré-operatória (p=0.0881), grau do RGE no estudo contrastado do esôfago pré-operatório (p=0.7424) e grau do RGE na cintilografia pré-operatória (p=0.7090) (Tabelas 17,18 e 19).

Tabela 17 - Mostra a análise comparativa entre necessidade de medicação anti-refluxo após cirurgia e grau da esofagite endoscópica pré-operatória

MEDICAÇÃO						
Frequencia						
% Geral						
% Linha	ESOFAGITE - ENDOSCOPIA PRÉ-OPERATÓRIA					
% Coluna	0	1	2	3	4	Total
NÃO	7	6	12	9	6	40
	12.73	10.91	21.82	16.36	10.91	72.73
	17.50	15.00	30.00	22.50	15.00	
	100.00	50.00	66.67	75.00	100.00	
SIM	0	6	6	3	0	15
	0.00	10.91	10.91	5.45	0.00	27.27
	0.00	40.00	40.00	20.00	0.00	
	0.00	50.00	33.33	25.00	0.00	
Total	7	12	18	12	6	55
	12.73	21.82	32.73	21.82	10.91	100.00

INTENSIDADE DE ESOFAGITE - EDA PRÉ-OPERATÓRIA: 0. EDA Normal 1. Esofagite grau A de Los Angeles 2. Esofagite grau B de Los Angeles 3. Esofagite grau C de Los Angeles 4. Esofagite grau D de Los Angeles.

Valor-p=0.0881 (Fisher)

Tabela 18 - Mostra a análise comparativa entre necessidade de medicação anti-refluxo após cirurgia e grau do RGE no estudo contrastado do esôfago pré-operatório

MEDICAÇÃO					
Frequencia					
% Geral					
% Linha	RGE - RXEED PRÉ-OPERATÓRIO				
% Coluna	0	1	2	3	Total
NÃO	4	2	2	18	26
	11.11	5.56	5.56	50.00	72.22
	15.38	7.69	7.69	69.23	
	80.00	66.67	50.00	75.00	
SIM	1	1	2	6	10
	2.78	2.78	5.56	16.67	27.78
	10.00	10.00	20.00	60.00	
	20.00	33.33	50.00	25.00	
Total	5	3	4	24	36
	13.89	8.33	11.11	66.67	100.00

INTENSIDADE DO RGE - RXEED PRÉ-OPERATÓRIO: 0. AUSENTE 1. LEVE 2. MODERADO 3. GRAVE.

Valor-p=0.7424 (Fisher)

Tabela 19 - Mostra a análise comparativa entre necessidade de medicação anti-refluxo após cirurgia grau do RGE na cintilografia pré-operatória.

MEDICAÇÃO					
Frequencia					
% Geral					
% Linha	CINTILOGRAFIA - PRÉ-OPERATÓRIA				
% Coluna	0	1	2	3	Total
NÃO	3	2	4	8	17
	11.11	7.41	14.81	29.63	62.96
	17.65	11.76	23.53	47.06	
	60.00	40.00	66.67	72.73	
SIM	2	3	2	3	10
	7.41	11.11	7.41	11.11	37.04
	20.00	30.00	20.00	30.00	
	40.00	60.00	33.33	27.27	
Total	5	5	6	11	27
	18.52	18.52	22.22	40.74	100.00

INTENSIDADE DO RGE - CINTILOGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA: 0. AUSENTE 1. LEVE 2. MODERADO 3. GRAVE.

Valor-p=0.7090 (Fisher)

4.3.12 - Entre disfagia pré-operatória, pós-operatória precoce e pós-operatória persistente

Houve associação estatística entre disfagia pré-operatória e pós-operatória precoce (p=0.0043) (Tabelas 20,21 e 22).

Tabela 20 - Mostra a análise comparativa entre disfagia pré-operatória e pós-operatória precoce.

DISFAGIA PRÉ-OP				
Frequencia				
% Geral				
% Linha	DISFAGIA PÓS-OP PRECOCE			
% Coluna	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
AUSENTE	22	4	4	30
	40.00	7.27	7.27	54.55
	73.33	13.33	13.33	
	66.67	28.57	50.00	
LEVE	8	8	0	16
	14.55	14.55	0.00	29.09
	50.00	50.00	0.00	
	24.24	57.14	0.00	
INTENSA	3	2	4	9
	5.45	3.64	7.27	16.36
	33.33	22.22	44.44	
	9.09	14.29	50.00	
Total	33	14	8	55
	60.00	25.45	14.55	100.00

Valor-p=0.0043 (Fisher)

Entretanto, não houve tal associação entre disfagia pré-operatória e disfagia pós-operatória persistente (p=0.0972).

Tabela 21 - Mostra a análise comparativa entre disfagia pré-operatória e disfagia pós-operatória persistente

DISFAGIA PRÉ				
Frequencia				
% Geral				
% Linha	DISFAGIA PÓS-OP PERSISTENTE			
% Coluna	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
AUSENTE	22	6	2	30
	40.00	10.91	3.64	54.55
	73.33	20.00	6.67	
	62.86	37.50	50.00	
LEVE	10	6	0	16
	18.18	10.91	0.00	29.09
	62.50	37.50	0.00	
	28.57	37.50	0.00	
GRAVE	3	4	2	9
	5.45	7.27	3.64	16.36
	33.33	44.44	22.22	
	8.57	25.00	50.00	
Total	35	16	4	55
	63.64	29.09	7.27	100.00

Valor-p=0.0972 (Fisher)

Por fim, foi observada associação estatística entre disfagia pós-operatória precoce e persistente ($p=0.0044$).

Tabela 22 - Mostra a análise comparativa entre disfagia pós-operatória precoce e disfagia pós-operatória persistente

DISFAGIA PRECOCE				
Frequencia				
% Geral				
% Linha	DISFAGIA PÓS-OP PERSISTENTE			
% Coluna	AUSENTE	LEVE	INTENSA	Total
AUSENTE	24	8	1	33
	43.64	14.55	1.82	60.00
	72.73	24.24	3.03	
	68.57	50.00	25.00	
LEVE	10	4	0	14
	18.18	7.27	0.00	25.45
	71.43	28.57	0.00	
	28.57	25.00	0.00	
INTENSA	1	4	3	8
	1.82	7.27	5.45	14.55
	12.50	50.00	37.50	
	2.86	25.00	75.00	
Total	35	16	4	55
	63.64	29.09	7.27	100.00

Valor-p=0.0044 (Fisher)

4.4- Regressões logísticas para estudo de fatores de risco associados a disfagia pós-operatória persistente

Para este estudo, consideramos como possíveis fatores de risco as seguintes variáveis:

- Grau de esofagite observada na EDA pré-operatória
- Grau do RGE no RXEED pré-operatório
- Grau do RGE na cintilografia pré-operatória
- Intensidade da disfagia pré-operatória
- Presença de anormalidade em manometria esofágica pré-operatória

Sendo que, para fins estatísticos, foram agrupadas, para os exames abaixo citados, as seguintes categorias:

- EDA: “normal” e “Los Angeles A”
- RXEED: “normal” e “leve”
- Cintilografia: “normal” e “leve”
- Disfagia pré-operatórios: “normal” e “leve”.

Nesta análise, apenas a presença de disfagia grave pré-operatória foi considerada como fator de risco para ocorrência de disfagia pós-operatória persistente (p=0.0373, OR=5,500) (Tabela 23).

Tabela 23 - Mostra as análises de regressão logística para estudo de fatores de risco associados a disfagia pós-operatória persistente

Variável	Referência	valor-p	OR	IC95%
EDA	NORMAL / LA A	0.2363	4.285	0.386; 47.608
EDA	LA B	0.1284	5.999	0.596; 60.416
EDA	LA C	0.5851	2.000	0.166; 24.061
EDA	LA D	0.4275	2.999	0.199; 45.229
<hr/>				
RXEED	NORMAL / LEVE	0.9675	<0.001	-
RXEED	MODERADO	0.3554	4.000	0.211; 75.659
RXEED	INTENSO	0.3059	3.385	0.328; 34.919
<hr/>				
Cintilografia	NORMAL / LEVE	0.4968	0.375	0.022; 6.348
Cintilografia	MODERADO	0.0556	0.050	0.002; 1.075
Cintilografia	INTENSO	0.1290	0.143	0.012; 1.762
<hr/>				
DISFAGIA PRÉ	AUSENTE / LEVE	0.4488	1.650	0.452; 6.029
DISFAGIA PRÉ	INTENSA	0.0373	5.500	1.105; 27.374
<hr/>				
ALTERAÇÃO MANOMÉTRICA	PRESENTE	0.7030	1.368	0.273; 6.839

OR=razão de chances

IC95%=intervalo de 95% de confiança para a razão de chances

Desta maneira, podemos destacar a ocorrência das seguintes associações estatísticas positivas:

- 1) Satisfação com a cirurgia e ausência de disfagia pós-operatória persistente.
- 2) Satisfação com a cirurgia e não necessidade de utilização de medicação antirefluxo no período pós-operatório.
- 3) Disfagia pré-operatória e ocorrência de disfagia pós-operatória precoce.

4) Disfagia pós-operatória precoce e disfagia pós-operatória persistente.

E, finalmente, a disfagia pré-operatória intensa foi fator de risco para ocorrência de disfagia pós-operatória persistente, após análise de regressão logística.

5. DISCUSSÃO

5.1- Casuística

Na seleção de pacientes, foram incluídos neste estudo pacientes portadores de DRGE, operados pelo mesmo grupo de cirurgiões, utilizando-se a mesma técnica: funduplicatura mista, a Nissen modificada, proposta por Aranha & Brandalise em 1995, com ou sem disfagia pré-operatória, para avaliação de ocorrência de disfagia pós-operatória persistente, ou seja, aquela que perdura após 6 semanas da cirurgia. Optamos por analisar especificamente este grupo de pacientes pelo fato de terem realizados vários estudos tanto no pré como no pós-operatório e por terem tido seguimento ambulatorial regular e a longo prazo.

A faixa etária média dos pacientes foi de 50 anos e a ocorrência da afecção entre os sexos foi praticamente igual neste estudo, com predomínio no sexo feminino (50,91%).

Isto, contudo, não diz que tal distribuição reflita a incidência de DRGE na população em geral, uma vez que o Hospital de Clínicas da UNICAMP é uma unidade de referência para outras instituições, recebendo casos, geralmente, de maior gravidade ou que exijam maiores recursos de avaliação e tratamento. Logo, este muito discreto predomínio do sexo feminino foi em relação aos pacientes encaminhados para esta instituição.

As manifestações extra-esofágicas estavam presentes em 23,64% dos pacientes. Em geral, a prevalência destas manifestações em portadores de DRGE é difícil de ser mensurada, uma vez que uma parcela considerável destes pacientes não apresenta sintomatologia típica (Gurski et al., 2006). Neste estudo, a presença destas manifestações não teve relação com disfagia pré ou pós-operatória.

5.1.1- Disfagia pré-operatória

Nas primeiras semanas após a funduplicatura a disfagia é um sintoma frequente e relativamente comum até a sexta semana de pós-operatório (DeMeester & Peters, 1995, McAnena et al., 1995). Entretanto, persistência ocasiona grande desconforto para o paciente, uma vez que o impede de se alimentar normalmente. Deste modo, trata-se de complicação que deve ser evitada, e se presente, identificada e tratada adequadamente.

No nosso estudo tivemos uma parcela significativa de pacientes com algum grau de disfagia no pré-operatório (45,45%).

Esta incidência considerável deve-se ao fato, em nossa opinião, à busca ativa deste sintoma em anamnese dirigida, em todos os pacientes com DRGE que têm indicação de tratamento cirúrgico. Esta é uma conduta rotineira no grupo de “Esôfago, Estômago e Duodeno” da Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo da UNICAMP durante avaliação de todo e qualquer paciente, uma vez que é comum os pacientes frequentemente omitem, não valorizam ou não sabem expressar tal sintoma.

Segundo a literatura, 20 a 50% dos doentes portadores de DRGE, submetidos à cirurgia referem disfagia antes do procedimento (Anvari, 1998, Watson, Pike, Baigrie et al., 1997).

5.1.2- Manometria esofágica pré-operatória

Todos os pacientes estudados foram submetidos a este exame antes da cirurgia. Manometria normal foi encontrada em apenas 9,09%, sendo que hipotonia do EEI, isolada ou não, esteve presente em 85,46% dos pacientes.

Isso é perfeitamente compreensível, uma vez que todos os pacientes deste estudo são portadores de DRGE, sendo a disfunção do EEI essencial da fisiopatologia desta doença.

Importante ressaltar que a presença de alterações manométricas pré-operatórias não tiveram associação estatística com disfagia pré ou pós-operatória. Este fato está de acordo com os achados de outros pesquisadores, que atribuem ao aumento de resistência da transição esofagogástrica após funduplicatura um peso maior no surgimento da disfagia pós-operatória, do que às dismotilidades esofágicas (Wilshire, Niebisch, Watson et al., 2012).

Salientamos que a manometria esofágica deve ser indicada em todos os pacientes portadores de DRGE que referem disfagia no pré-operatório das funduplicaturas.

5.1.3- EDA pré-operatória

EDA normal foi encontrada em 12,73% dos pacientes, taxa esperada considerando que se trata de amostra populacional sabidamente doente. A maioria dos pacientes (54,55%) apresentou formas mais leves de esofagite erosiva (graus A e B de Los Angeles). Acreditamos que isso se deva ao fato destes pacientes apresentarem tempo de doença prolongado, com média de 70 meses antes da cirurgia, com tratamento prolongado com IBP, cada vez mais eficazes na supressão da secreção ácida do estômago. Entretanto, porcentagem não desprezível de pacientes apresentavam graus mais graves de esofagite.

A taxa de esôfago de Barrett encontrada (16,36%) condiz com a prevalência relatada na literatura (Leme, Silva, Hohne, 2003), e, constituiu indicação de cirurgia neste grupo.

5.1.4- Estudo radiológico contrastado do esôfago

A maioria dos pacientes (86,11%) apresentou RGE, diagnosticado durante fluoroscopia baritada do esôfago. Isso pode ser explicado devido a presença de DRGE em toda nossa amostra. Inclusive, observamos que o RGE foi considerado intenso, através deste método, em mais de dois terços dos pacientes (66,67%). Interessante notar que este RGE intenso, aqui observado, não

correspondeu ao surgimento de esofagite grave na maior parte dos doentes, considerando a EDA como melhor exame para caracterização da esofagite. Assim, apesar de uma parcela relevante de pacientes de nosso estudo terem sinais de esofagite descritos em seus laudos de RXEED, a EDA permanece como método “padrão-ouro” para identificação e estratificação da inflamação da mucosa esofágica.

Devemos ressaltar ainda, que se trata de amostra com longo período de doença, com uso de longa data de IBP.

Quanto a presença de ondas terciárias no RXEED, características de alterações peristálticas do esôfago, não observamos associação estatística destas com disfagia pós-operatória. Na verdade, esse achado isolado em paciente que nega disfagia antes de ser operado, não teve relação com desfecho disfágico pós-operatório, neste estudo.

Os resultados do RXEED nesta casuística permite-nos concluir que é um exame importante e necessário no pré-operatório de portadores de DRGE, pois oferece informações que orientam o tratamento cirúrgico.

5.1.5- Cintilografia pré-operatória

A cintilografia para pesquisa do RGE é um método essencialmente funcional, com bons resultados descritos há décadas, desde que realizado com técnica adequada e bem padronizada. Em geral, consegue detectar todo e qualquer tipo refluxo, independentemente de seu pH, demonstrando, também, até onde o material refluído atinge. Sua indicação inicial foi em crianças, por ser método não invasivo, porém, ganhou popularidade entre adultos, sobretudo na pesquisa de refluxo incerto e aspirações broncopulmonares. Adicionalmente, avalia, ainda, o esvaziamento gástrico, que, quando retardado, também favorece o surgimento de RGE (Donahue, 1985, Struijs, Lasko, Somme, et al., 2010).

De maneira semelhante ao RXEED diagnosticou RGE na maioria dos pacientes em que foi realizada (81,48%), sendo quem na maior parte deles foi considerada intensa (50%). Entretanto, como no RXEED, a gravidade do RGE observado não se refletiu em formas graves de esofagite erosiva à EDA. Apesar da média de tempo do RGE flagrado no estudo ter sido de 17 segundos, duração superior do RGE considerado fisiológico, o material refluído pode realmente não ter caráter patológico, inclusive pela supressão ácida causada pelo IBP utilizado pelos portadores de DRGE de longa data.

5.2- Técnica cirúrgica de Nissen modificada

A funduplicatura mista, parcial em suas extremidades e total em sua porção central, por via laparoscópica, é uma técnica factível, com morbi-mortalidade dentro da literatura, com excelentes e bons resultados em 93,1% dos casos (Aranha & Brandalise, 1995; Lopes, 1991; Lopes, 1998; Lopes et al, 2003). Em nosso estudo, considerando satisfação com a cirurgia como um indicador de sucesso terapêutico, tivemos 85,45% de pacientes operados satisfeitos a longo prazo.

Não houve mortalidade e as complicações registradas diretamente ligadas ao ato cirúrgico foram de pequeno impacto. O tempo de internação médio foi de 3 dias, em concordância com a literatura (Engstrom, Cai, Devitt et al., 2012).

Após a cirurgia, 15 pacientes fizeram uso de medicação anti-refluxo (27,27%). Alguns estudos consideram como falha terapêutica da cirurgia, uso de IBP em mais de 30-35% dos doentes operados. Assim, podemos considerar efetivo o tratamento cirúrgico nesta amostra e em conformidade com a literatura.

É de suma importância destacar a associação estatística identificada entre satisfação com a cirurgia e ausência de disfagia pós-operatória, bem como com a não necessidade de utilização de

medicações anti-refluxo após o tratamento cirúrgico, o que corrobora a intenção do doente de ficar livre do tratamento medicamentoso prolongado ao optar pela intervenção cirúrgica, assim como de se alimentar normalmente.

Em nosso estudo, a escolha desta técnica para todos os pacientes, realizada pelo mesmo grupo de cirurgiões, serviu como fator de homogeneização da amostra, uma vez que, dentro de nosso objetivo, está a avaliação de outros fatores, que não cirúrgicos, como de risco para disfagia pós-operatória persistente, visando melhor seleção do candidato a essa modalidade terapêutica.

5.3- Disfagia pós-operatória

Está muito bem documentada a eficiência e a segurança do tratamento cirúrgico para a DRGE (Engstrom, Cai, Devitt et al., 2012). No entanto, complicações são descritas, tais como a disfagia, inabilidade de eructação e vômito e recidiva dos sintomas relacionados ao RGE (Triponez, Dumonceau, Azagury et al., 2005).

De maneira geral, consideramos como precoce, a disfagia que ocorre nas primeiras 6 semanas após a cirurgia. Trata-se de uma queixa pós-operatória comum, com a minoria dos pacientes necessitando de dilatação. Consideramos como persistente, a disfagia que perdura por mais de 6 semanas após o ato cirúrgico. Esta é uma complicação relevante, que acomete 3 a 30% dos pacientes, com importante impacto sobre a qualidade de vida dos doentes acometidos (Tsuboi, Lee, Legner et al., 2011).

Em nosso estudo, 40% dos pacientes operados referiram disfagia pós-operatória precoce. Destes, 63,63% queixaram-se de disfagia leve.

Após 6 semanas, 20 pacientes (36,36%) queixaram-se de disfagia pós-operatória persistente, incidência um pouco maior que a encontrada na literatura. Contudo, apenas 4 pacientes (7,27%) relataram disfagia intensa.

Devemos salientar que, além da busca ativa por este sintoma, em anamnese dirigida, uma parcela considerável de nossa amostra já era disfágica antes da cirurgia.

5.3.1- Dilatação esofágica endoscópica

Em pacientes muito sintomáticos, com muita dificuldade de se alimentar, terapêutica contra a disfagia deve ser instituída, uma vez que há, nesses casos, relevante morbidade associada.

Uma possibilidade é a reoperação, com exame minucioso da funduplicatura e correção, caso necessário, do reparo cirúrgico. Porém, excluídas provas de complicações relacionadas diretamente à funduplicatura (com exame baritado do esôfago e EDA), uma possibilidade interessante é a dilatação da transição esofagogástrica por via endoscópica, com segurança e bons resultados (Wo, Richardson, Hunter et al., 1996).

Em nossa casuística, 10 pacientes foram dilatados por disfagia pós-operatória no Gastrocentro – UNICAMP, onde a dilatação é realizada com técnica bem padronizada utilizando as sondas de Savary-Gilliard. O resultado foi que 90% apresentaram remissão completa da disfagia e apenas 1 paciente manteve tal quadro, porém, com menor intensidade e passível de controle clínico.

5.4- Fatores de risco para disfagia pós-operatória persistente

Entre todas as variáveis, já mencionadas, estudadas, observamos que a presença de disfagia pré-operatória, e, principalmente, sua intensidade, foi estatisticamente associada à disfagia pós-operatória, precoce e persistente. Herron e colaboradores, em 1999, Montenovo e colaboradores, em 2009, e, mais recentemente, Tsuboi e colaboradores, em 2011, também observaram disfagia pré-operatória como preditor de disfagia pós-operatória persistente.

Acredita-se que, provavelmente, a maioria desses pacientes têm dismotilidade esofágica ou alterações anatômicas importantes, com subsequente pobre clearance esofágico. Disfagia pós-operatória em pacientes com dismotilidade esofágica pré-existente não é incomum, mesmo que as evidências têm demonstrado que os pacientes podem melhorar a motilidade do esôfago após a cirurgia antirefluxo (Stein, Bremmer, Jamieson et al., 1992).

Intuitivamente, seria de se esperar que dismotilidade esofágica diagnosticada no período pré-operatório fosse certamente associado a disfagia pós-operatória, porém, os estudos têm falhado em demonstrar essa associação com clareza, seja com manometria, ou, mais recentemente, com a impedanciomanometria (Wilshire, Niebisch, Watson et al., 2012). Esta contradição poderia ser explicada, pelo menos em parte, pela melhora da função motora do esôfago após a cirurgia, pela resolução de uma suposta esofagomiopatia decorrente da DRGE, porém, devemos considerar também que nossos atuais critérios manométricos, ou impedanciomanométricos, ainda, não são sensíveis ou específicos o suficiente para selecionar uma parte dos pacientes com dismotilidades esofágicas subclínicas.

Outros fatores relatados na literatura, associados a disfagia pós-operatória persistente foram o tempo de esvaziamento esofágico e o comprimento do esôfago abdominal, no RXEED pré-operatório (Blom, Peters, DeMeester et al., 2002), dados que não foram objeto de avaliação neste estudo.

Não podemos deixar de salientar que a técnica cirúrgica em si continua sendo fator essencial para o sucesso terapêutico. Tentamos neste estudo minimizar esse componente diretamente, uniformizando o tipo de funduplicatura construída e a mesma equipe cirúrgica.

Acreditamos que centros de referência, com grande volume de cirurgias para DRGE e padronização técnica, apresentam melhores resultados.

5.5- Considerações finais

A funduplicatura laparoscópica pela técnica de Nissen modificada foi capaz de tratar a DRGE, com segurança e eficácia preconizadas pela literatura médica, como já observado há mais de uma década (Aranha & Brandalise, 1995; Lopes, 1991; Lopes, 1998; Lopes et al, 2003) .

A seleção criteriosa dos candidatos para o tratamento cirúrgico da DRGE, assim como apurada técnica operatória, respeitando-se os princípios fundamentais na confecção da funduplicatura esofagogastrica são, sem dúvidas, fundamentais; primeiro, na resolução do RGE patológico, e, segundo, na prevenção de complicações, tal como a disfagia pós-operatória persistente.

Esta seleção passa inicialmente por uma anamnese minuciosa para primeiramente enquadrar o doente nas indicações corretas para a terapia cirúrgica na DRGE. Em seguida, essa avaliação auxilia o cirurgião na caracterização de pacientes passíveis de complicações. Em nosso estudo, a identificação de disfagia e sua estratificação, mesmo que subjetiva, através de consulta médica, foi mais importante que exames complementares, como a manometria esofágica, com dados aferidos objetivamente, para presunção de disfagia pós-operatória, que está diretamente relacionada com a satisfação do paciente com a cirurgia, tanto quanto o controle efetivo dos sintomas, sem necessidade de uso regular de medicação.

Vale destacar que este modelo possui limitações. Embora todos os dados tenham sido coletados prospectivamente, com um tempo de seguimento médio de 47 meses e 180 dias, trata-se de uma análise retrospectiva.

Considerando que a DRGE é muito comum na população certamente mais estudos serão necessários no futuro para avaliar tanto os aspectos relacionados à fisiopatologia da doença, os exames empregados no seu diagnóstico, os resultados e a efetividade do tratamento cirúrgico.

6. CONCLUSÕES

Do presente estudo podemos concluir que:

1. Disfagia pré-operatória intensa foi fator de risco para ocorrência de disfagia pós-operatória persistente.
2. Presença de disfagia pré-operatória possui associação estatística com ocorrência de disfagia pós-operatória precoce.
3. Satisfação com a cirurgia para tratamento da DRGE possui associação estatística com ausência de disfagia pós-operatória.
4. Satisfação com a cirurgia para tratamento da DRGE possui associação estatística com não necessidade de medicação anti-refluxo no período pós-operatório.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

Altschuler SM, Boyle JT, Nixon TE, et al.. Simultaneous reflex inhibition of lower esophageal sphincter and crural diaphragm in cats. *Am J Physiol.* 1985; 249:586-591.

Andreollo NA, Lopes LR "Brandalise Technique" – Fundoplication Mix Technique by videolaparoscopy - authorship recognition of the modification and introduction of the anti-reflux technique in Brazil. *Arq Bras Cir Dig.* 2008; 21:49-50.

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

Aranha NC, Brandalise NA. Tratamento videolaparoscópico da esofagite de refluxo pela técnica "mista" (Nissen modificada). *GED* 1995;14:219-22.

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.* 1996; 111: 85-92.

Anvari M, Allen C. Esophageal and lower esophageal sphincter pressure profiles 6 and 24 months after laparoscopic fundoplication and their association with postoperative dysphagia. *Surg Endosc.* 1998;12:421-426.

Ask P, Tibblin L. Effect of time interval between swallows on esophageal peristalsis. *Am J Physiol.* 1980; 238:485-490.

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

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.* 2000; 355:170-174.

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

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

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

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

Beckingham IJ, Cariem AK, Bornman PC, Callanan MD, Louw JA. Oesophageal dysmotility is not associated with poor outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 1998; 85:1290–1293.

Bennett JR, Castell DO. Overview and symptom assessment. In: Castell DO - *The esophagus*. 2.ed. Boston, Little, brown and Company. 1995; p29-39.

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

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

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

Blom D, Peters JH, DeMeester TR, Crookes PF, Hagan JA, DeMeester SR, Bremner C. Physiologic mechanism and preoperative prediction of new-onset dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg*. 2002; 6:22–27.

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

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

Bonavina L, Evander A, DeMeester TR, Walther B, Cheng SC, Palazzo L, Concannon JL. Lenght of the distal esophageal sphincter and competence of the cardia. *Am J Surg.* 1986; 151:25-34.

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.* 1985; 88:723-730.

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

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.* 1994;107:1244-1249.

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

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

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

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*. 1997;40:167-174.

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

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*. 2001; 121:214-216.

Castell JA, Dalton CB, Castell DO. Pharyngeal and upper esophageal sphincter manometry in humans. *Am J Physiol*. 1990; 258:173.

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*. 2004; 239(3): 325-37.

Chen S, Harris LD. Lower esophageal sphincter pressure as an index of lower esophageal sphincter strength. *Gastroenterology*. 1970; 58:157-162.

Chew CR, Jamieson GG, Devitt PG, Watson DI. Prospective randomized trial of laparoscopic Nissen fundoplication with anterior versus posterior hiatal repair: late outcomes. *World J Surg*. 2011; 35:2038-44.

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

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

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

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.

Cole SJ, van den Bogaerde JB, van der Walt. Preoperative esophageal manometry does not predict postoperative dysphagia following anti-reflux surgery. *Dis Esophagus*. 2005; 18:51-56.

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

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

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

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

Dallemagne B. Results of laparoscopic management of gastroesophageal reflux disease. In: Paula, AL, Hashiba K, Bafutto M, ed. - Cirurgia videolaparoscópica. Goiânia. 1994; p89.

Dalton CB, Castell JA. Measurements and interpretations. In: Castell DO, Castell JA - Esophageal motility testing. 2.ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1994; p61-80.

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

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

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

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

DeMeester TR, Peters JH. - Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. In: Castell DO - The esophagus, 2.ed. Boston, Little, Brown and Company, 1995; p577-617.

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.* 1979; 137:39.

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

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

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* 1996; 25:51-73.

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

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

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

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.

Dodds WJ, Christensen J, Dent J, et al.. Esophageal contractions induced by vagal stimulation in the opossum. *Am J Physiol.* 1978; 235:392-401.

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.* 1982; 307:1547-1552.

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

Donahue PE, Samelson S, Nyhus LM, Bombeck CT. The floppy Nissen fundoplication. Effective long-term control of pathologic reflux. *Arch Surg.* 1985; 120:663-668.

Engstrom C, Cai W, Irvine T, Devitt PG, Thompson SK, Game PA, et al. Twenty years of experience with Laparoscopic antireflux surgery. *Br J Surg.* 2012; 99: 1415-142.

Engström C, Lönroth H, Mardani J, Lundell L. An anterior or posterior approach to partial fundoplication? Long-term results of a randomized trial. *World J Surg.* 2007; 31:1221-5.

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

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

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.* 2001; 121:5-14.

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

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).

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

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

Gilbert RJ, Dodds WJ. Effect of selective muscarinic antagonists on peristaltic contractions in opossum smooth muscle. *Am J Physiol.* 1986; 250:50.

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

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

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.* 1980; 288:378-380.

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

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

Gurski RR, Rosa ARP, Valle E, Borba MA, Valianti AA. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol.* 2006; 32:150-60.

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. 1978; 19:99-102.

Herron DM, Swanstrom LL, Ramzi N, Hansen PD. Factors predictive of dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication. Surg Endosc. 1999; 13:1180–1183.

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

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

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

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

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

Hunter JG. Laparoscopic anti-reflux surgery. In: Paula, A.L.; Hashiba, K.; Bafutto, M. ed. *Cirurgia Videolaparoscópica.* Goiânia. 1993; p165.

AF. Achalasia of the cardia. *Q J Med.* 1915; 8:200-202.

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.* 1984; 54:109-12.

KE, Tibbling L. Esophageal body motor disturbances in gastroesophageal reflux and the effects of fundoplication. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1988; 155:82–88.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*. 1990; 85:692-696.

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*. 1994; 35:8-14.

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

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

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

Lemasters, JJ. Mechanisms of hepatic toxicity V. Necrapoptosis and the mitochondrial permeability transition: shared pathways to necrosis and apoptosis. *Am J Gastrointest Liver Physiol.* 1999; 276:1.

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.* 2000; 13:117-21.

Leme PLS, Silva RA, Hohne OMP. Esôfago de Barrett: prevalência, risco de adenocarcinoma e avaliação endoscópica. *Rev Assoc Med Bras.* 2003; 49:2.

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

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

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

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

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

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).

Lopes LR, Brandalise NA, Andreollo NA Leonardi LS. Tratamento cirúrgico videolaparoscópico da doença do refluxo gastroesofágico: técnica de Nissen modificada - resultados clínicos e funcionais. *Rev Assoc Med Bras.* 2001; 47(2):141-48.

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

Lundell L. Surgical therapy of gastro-oesophageal reflux disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2010; 24:947-959.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations in patients with reflux esophagitis.

Gastroenterology. 1988; 95:593-599.

Mittal RK, McCallum RW. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. *Am J Physiol.* 1987; 252:636-641.

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

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

Montenovo M, Tatum RP, Figueredo E, Martin AV, Vu H, Quiroga E, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Does combined multichannel intraluminal esophageal impedance and manometry predict postoperative dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication? *Dis Esophagus*. 2009; 22:656–663.

Mughal MM, Bancewicz J, Marples M. Oesophageal manometry and pH recording does not predict the bad results of Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 1990; 77:43–45.

Murray J, Du C, Ledlow A, et al.. Nitric oxide: mediator of noncholinergic responses of opossum esophageal muscle. *Am J Physiol*. 1991; 261:401-406.

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*. 1987; 89:581-587.

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; p78-88.

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

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

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

Orlando RC, Bryson JC, Powell DW. Mechanism of HCl injury in rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol.* 1984; 246: 718.

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

Orlando RC. Esophageal epithelial defense against acid injury. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13(2):1-5.

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

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.* 1996; 91(9):1692-6.

Pandolfino JE, Curry J, Shi G, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Restoration of normal distensive characteristics of the esophagogastric junction after fundoplication. *Ann of Surg.* 2005; 1;43-48.

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

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.* 1992; 70:1011-1015.

Paterson WG, Rattan S, Goyal RK. Esophageal responses to transient and sustained esophageal distension. *Am J Physiol.* 1988; 225:587-595.

Paula AL, Hashiba K, Bafutto M. Tratamento laparoscópico da doença do refluxo gastroesofageano. In: Paula AL, Hashiba K, Bafutto M. *Cirurgia*

videolaparoscópica. Goiânia. 1993; p169-74.

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.* 1994; 167:186-192.

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. *Hepatogastroenterol.* 2002; 49:447-450.

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

Peters MJ, Mukhtar A, Yunus R, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:1548-61.

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

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

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

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*. 1994; 106:381-388.

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

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

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*. 1984; 246:666-674.

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

Ryan JP, Snape Jr WJ, Cohen S. Influence of vagal cooling on esophageal function. *Am J Physiol*. 1977; 232: 159-164.

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

Saeed ZA, Winchester CB, Ferro PS, Michaletz PA, Schwartz JT, Graham DY. Prospective randomized comparison of polyvinyl bougies and thorough-the-scope balloons for dilation of peptic strictures of the esophagus. *Gastrointest Endosc.* 1995; 41:189–95.

Schiessel R, Merhav A, Matthews J, et al.. Role of nutrient HCO₃ in the protection of amphibian gastric mucosa. *Am J Physiol.* 1980; 239:536.

Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al.. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: A multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:1037-43.

Shirazi SS, Schulze K, Soper RT. Long-term follow-up for treatment of complicated chronic reflux esophagitis. *Arch Surg.* 1987; 122:548–552.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Slon S, Rademacker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: Hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Int Med.* 1992; 177:977-83.

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

Spechler SJ, Castell DO. Nonachalasia esophageal motility abnormalities. In: Castell DO, Richter JE. *The Esophagus - Fourth Edition.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2004; p262-274.

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

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

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

Stanciu C, Hoare RC, Bennet JR. Correlation between manometric and pH test for gastro-oesophageal reflux. *Gut.* 1977; 18:537-540.

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

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

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.* 2008; 22(9):2095-6.

Struijs MC, Lasko D, Somme S, Chiu P. Gastric emptying scans: unnecessary preoperative testing for fundoplications? *J Pediatr Surg.* 2010;45(2):350-4.

Szewczak SM, Behar J, Billett G, et al.. VIP-induced alterations in AMP and inositol phosphates in the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol.* 1990; 259:239-244.

The World Congresses of Gastroenterology. Los Angeles, California. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89:1-193.

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.* 1983; 515:29-35.

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.* 1972; 64:193-226.

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

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.* 1991; 104:113-116.

Triponez F, Dumonceau JM, Azagury D, Volonte F, Slim K, Mermillod B. *Surg.* 2005; 137:235-42.

Tsuboi K, Lee TH, Legner A, Yano F, Dworak T, Mittal SK. Identification of risk factors for postoperative dysphagia after primary anti-reflux surgery. *Surg Endosc.* 2011; 25:923-929.

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

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

Wankling WJ, Warrian WG, Lind JF. The gastroesophageal sphincter in hiatus hernia. *Canad JSurg.* 1965; 8:61-6.

Watson DI, Pike GK, Baigrie RJ, Mathew G, Devitt PG, Britten-Jones R, Jamieson GG. Prospective double-blind randomized trial of laparoscopic Nissen fundoplication with division and without division of short gastric vessels. *Ann Surg.* 1997; 226:642–652.

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

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.* 1993; 3: 359-64.

Wesdorp IC. Reflux oesophagitis: a review. *Postgrad Med J.* 1986;2:43-55.

Wilshire CL, Niebisch S, Watson TJ, Little VR, Peyre CG, Jones CE. Dysphagia postfundoplication: More commonly hiatal outflow resistance than poor esophageal body motility. *Surg.* 2012; 152:584-594.

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

Wo JM, Trus TL, Richardson WS, Hunter JG, Branum GD, Mauren SJ, Waring JP. Evaluation and management of postfundoplication dysphagia. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91:2318-22.

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.* 1996; 74:1249-1257.

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

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

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

8. ANEXOS

APROVAÇÃO NA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

ANDAMENTO DO PROJETO - CAAE - 0968.0.146.000-11

Título do Projeto de Pesquisa

AVALIAÇÃO DE DOENTES COM E SEM DISFAGIA PORTADORES DE DOENÇA DO REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO SUBMETIDOS À FUNDOPLICATURA A NISSEN MODIFICADA, COM DISFAGIA PÓS-OPERATÓRIA PERSISTENTE.

Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP
Aprovado no CEP	10/10/2011 16:29:46	04/11/2011 16:40:40

Descrição	Data	Documento	Nº do Doc.	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	08/10/2011 11:05:39	Folha de Rosto	FR469804	Pesquisador
3 - Protocolo Aprovado no CEP	04/11/2011 16:40:40	Folha de Rosto	1069/2011	CEP
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	10/10/2011 16:29:46	Folha de Rosto	0968.0.146.000- 11	CEP

NOME	IDADE (ANOS)	SEXO	TEMPO DE DOENÇA (MESES)	PRESENÇA DE SINTOMAS EXTRA- ESOFÁGICOS
WMPS	34	M	120	N
MCPB	64	F	120	N
MOF	45	F	120	N
CRC	69	M	240	N
MIS	40	F	120	S
MIGR	42	F	60	N
OCFP	63	M	120	N
CLFP	31	M	8	N
MFRM	41	F	60	S
MNB	61	F	5	N
MG	52	M	360	N
MAMS	51	F	84	N
ADF	35	M	36	S
MDS	49	F	420	N
CLFP	33	M	1	N
TRF	68	F	36	S
JDA	45	M	36	N
FRL	66	M		N
CSS	57	F	36	N
EDC	55	M	72	N
JMC	48	M	24	S
SMAM	53	M	24	N
MCR	44	M	30	S
DV	47	M	24	N
JPGS	61	M	60	N
JBD	74	F	120	N
LAG	55	F	36	N
JQM	69	M	120	N
AAL	42	M	2	N
ABS	29	F	1	N
MAMC	53	F	36	N
RLC	41	M	96	N
NMS	64	M	12	N
ECC	29	F	84	N
ULS	50	M	96	S
BOP	50	M	36	S
MLCM	62	F	6	N
MGS	44	M	24	N

AJA	59	M	18	N
MABL	46	F	12	S
MBM	50	F	24	N
CATS	43	F	12	N
JBN	41	M	2	N
JAR	55	M	36	S
RLC	45	M	96	N
MAAP	68	F	180	S
TFS	59	F	36	N
SCC	44	F	72	S
BAC	65	F	84	N
EPS	41	M	264	N
NFS	43	F	24	N
RFG	54	F	12	N
RRB	54	F	24	N
IZP	69	F	24	N
HNK	43	F	5	N
ARL	27	M	60	S
AAM	49	M	12	N

S: Sim N: Não

INTENSIDADE DISFAGIA	PRESSÃO DO EEI (mmHg)	EXTENSÃO DO EEI (CM)	AMPLITUDE (mmHg)
1	8,7	4,5	68,4
3	9,5	4	114,3
1	20	2,7	69,1
1	1,8	3,5	79,8
1			109
1	4	3,5	124,7
1	4,1	2	67,7
3	15,8	3	203
2	7,7	3,5	39,5
3	5,6	2	60,3
3	8,7	5	150,5
1	4,3	3,5	66,6
1	8,9	3	81
1	6,7	3	84,7
3	9,8	3	163,9
1	6,3	3	144,2
2	6,3	3	40,4
3	7,1	3,5	19,7
1			87,8

1	2,5	2	103,7
3	13,4	2	99
1	2,9	5	50,5
1	2,2	2	31,1
1	6,9	3	17,4
2	4,6	1,5	105
1	7,2	3	52,7
2	5,9	2	92,7
2	3,2	3	123,6
1	4	4	56
1	15,1	3,5	94,3
1	8,5	4	110,4
1	2	3	56,5
1	5,1	3	85,8
2	4,5	3,5	40,4
1	5,3	3	92,2
3	2,27	2	93,2
1			170
2	7,1	3	67,7
2	4,9	2	71,3
1	5,5	3	132,8
2	2	2	147,4
2	1,7	2	55,8
1	7,4	3	45,2
3		1	46,9
3	9,7	3,5	49,8
1	6,1	3	137,6
2			
1	6,5	1	79,1
3	8,2	2,5	38,4
2	8,7	4	61,8
2	6,8	3,5	93
1	1,8	3	91,5
1	5,1	4,5	86,4
2			17
2	1,8	1	60,9
1	11,3	2,5	125
2	5,2	4	39,4

EEI: Esfincter esofageano inferior

TIPO DE ONDAS ESOFÁGICAS	PRESSÃO DO EES (mmHg)	DIAGNÓSTICO MANOMÉTRICO
--------------------------	-----------------------	-------------------------

1	68,2	2
1	32,4	2
1	45	1
1	43,4	2
1	80,5	2
1	43,1	2
1	37,4	3
1	96,7	4
1	74	3
1	101,4	3
1	40,3	2
1	86,8	2
1	86,2	2
1	87,7	2
1		3
1	212,5	3
1	96,2	3
1	115,3	3
1	105,2	1
1	79,5	2
1	48,7	1
1	89,5	3
1	59,9	3
2	265,9	3
1	71	2
2	53,2	3
1	27,2	2
1		2
1	142,3	2
1	107	1
1	34,9	2
2	65,5	3
1	40,8	2
2	34,1	3
1	92,2	2
1	73,4	2
1	56,8	4
1	64,8	3
1	73,5	2
2	110	3
1	49	2

1	64,9	3
1	109,1	3
1	47,6	3
2		3
1	77,5	2
1		2
1	58,1	2
1	54	3
1	75,2	3
1	93,5	2
2		3
2	102	3
1	63	4
1	127,6	3
1	122,2	1
1	79,4	3

Tipo de ondas: 1. Normal 2. Anormal

Diagnóstico manométrico: 1. Normal 2. Hipotonia isolada de EEI 3. Hipotonia de EEI associada à dismotilidade do corpo esofágico 4. Dismotilidade do corpo esofágico

EDA PRÉ-OP	TAMANHO DA HÉRNIA À EDA (CM)	RGE NO RX-EED PRÉ-OP	ESOFAGITE NO RX-EED PRÉ-OP
1	0	3	S
1	4	1	N
1	4	3	S
2	3	3	S
1	0	2	N
2	0	3	S
2	5	3	S
1	0	3	S
0	3,5	3	S
3	5	3	N
4	3		
2	4	3	S
2	3	3	N
3	4,5		
1	0	3	S
3	4	3	N
4	3		
4	3		
0	6		

1	0		
0	0	3	N
4	5	0	N
0	0		
2	7	0	N
1	4	3	S
2	0		
0	4		
2	5		
2	3		
2	0	3	N
1	0	3	S
4	5	3	N
3	3	3	N
2	2		
1	0		
1	0	3	N
3	8	1	N
3	4	3	S
4	5		
1	0	2	S
2	4		
2	4	2	N
3	4	3	N
3	4		
4	5	3	S
3	4		
2	3	3	S
0	0	0	N
2	2,5	3	S
2	3		
0	0	3	N
1	2	2	N
3	3		
3	5	3	N
3	3	1	N
2	0	0	S
2	4	0	N

EDA: 0. Normal 1. Los Angeles A 2. Los Angeles B 3. Los Angeles C 4. Los Angeles D

RGE no RX – EED: 0. Ausente 1. Leve 2. Moderado 3. Grave

Esofagite no RX – EED: S. Presente N. Ausente

ONDAS TERCÍARIAS NO RX-EED PRÉ-OP	GRAU DO REFLUXO NA CINTILOGRAFIA PRÉ-OP	DURAÇÃO DO REFLUXO NA CINTILOGRAFIA PRÉ-OP (S)
N	1	4
N	1	4
N	2	20
N	3	30
N	2	6
N	2	40
N	3	30
N	3	30
N	3	16
N		
S	3	30
N	3	20
N	3	30
N		
	3	12
N		
N		
	3	4
S	0	
N	0	
	3	12
N	3	12
N		
N	2	30
S	1	4
	2	20
N	1	4
S		
N		

	3	28
N	0	
N	0	
N	2	12
N	2	30
N		
N		
N	0	
N		
N		
S	1	4

Ondas terciárias no RX – EED: S. Presente N. Ausente

RGE na Cintilografia: 0. Ausente 1. Leve 2. Moderado 3. Grave

CIRURGIA	COMPLICAÇÕES	ÓBITO	TEMPO DE INTERNAÇÃO (DIAS)
NISSEN MOD CVL	N	N	5
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	2
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	5
NISSEN MOD CVL	N	N	2
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	S	N	6

NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	S	N	10
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	S	N	4
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	4
NISSEN MOD CVL	N	N	4
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	2
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISEN MOD CVL	N	N	2
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	4
NISSEN MOD CVL	N	N	4
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	S	N	5
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	4
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	4
NISSEN MOD CVL	N	N	3
NISSEN MOD CVL	N	N	3

S. Sim N. Não

DISFAGIA PRECOCE	DISFAGIA TARDIA	DILATAÇÃO PÓS-OP	MELHORA DA DISFAGIA
3	3	S	S
1	1	N	
2	1	N	
1	2	S	S
1	1	N	
1	1	N	
1	1	N	
2	1	N	
1	1	N	
1	1	N	
3	3	S	N
1	3	S	S
1	2	N	
3	1	N	
3	2	N	
1	2	N	
2	1	N	
3	2	S	S
2	1	N	
1	1	N	
3	3	S	S
1	1	N	
1	1	N	
1	1	N	
2	2	N	
3	2	N	
2	1	N	
1	1	N	
1	1	N	
1	1	N	
1	1	N	
1	1	N	
1	1	N	
2	2	S	S
1	2	N	
1	2	N	
1	1	N	
2	1	N	
1	1	N	
3	2	S	S

2	1	N	
2	2	S	S
2	1	N	
3	2	N	
3	2	N	
1	1	N	
1	2	N	
2	1	N	
2	2	N	
2	1	N	
1	1	N	
1	1	N	
1	1	N	
1	2	N	
1	1	N	
1	1	N	
1	2	S	S

Disfagia: 1. Ausente 2. Leve 3. Intensa

S. Sim N. Não

MELHORA DOS SINTOMAS EXTRA-ESOFÁGICOS APÓS CIRURGIA	NECESSIDADE DE MEDICAÇÃO APÓS CIRURGIA?	SATISFAÇÃO COM A CIRURGIA
	S	N
	S	S
	N	S
	S	S
S	S	N
	N	S
	N	S
	N	S
N	N	S
	N	S
	N	S
	S	N
S	N	N
	N	S
	N	S
N	N	S
	N	S
	N	S
	N	S

	S	N
N	N	S
	N	S
N	N	S
	N	S
	S	N
	N	S
	N	S
	N	S
	N	S
	N	S
	N	S
	N	S
	N	S
	S	S
S	S	S
N	N	S
	N	S
	N	S
	N	S
N	N	S
	N	S
	S	S
	N	S
S	S	N
	N	S
S	S	S
	S	N
N	N	S
	N	S
	N	S
	N	S
	N	S
	S	S
	N	S
N	N	S
	S	S

S. Sim N. Não