

## Impedância-pHmetria Prolongada: Observações Preliminares

### Extended Impedance-pHmetry: Preliminary Observation

ROSANA BIHARI SCHECHTER<sup>1</sup>, EPONINA MARIA OLIVEIRA LEMME<sup>2</sup>

TRABALHO REALIZADO NA UNIDADE DE ESÔFAGO, SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ) - RJ

#### RESUMO

**Racional:** A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma doença de alta prevalência em todo o mundo, apresentando elevada taxa de morbidade. O diagnóstico da DRGE tem evoluído muito nos últimos anos e a pHmetria esofagiana prolongada atualmente é considerada o padrão-ouro para este diagnóstico. Entretanto, este método é limitado, uma vez que avalia apenas a presença do refluxo ácido, não detectando o refluxo de outros tipos. Com a ampla utilização das drogas antissecretoras, surgiu um grupo diferente de pacientes, aqueles que persistem com sintomas típicos e/ou atípicos da DRGE, apesar do tratamento adequado. Em tais casos, questiona-se a importância de outros fatores na gênese dos sintomas, como o refluxo não-ácido ou fracamente ácido. Nos últimos anos, a impedância-pHmetria 24h (IMP-PH) foi introduzida para diagnosticar estes casos. Entretanto, a real contribuição do método ainda é muito controversa, uma vez que os resultados dos estudos realizados são conflitantes e o número de pacientes incluídos nestes estudos pequenos. **Objetivo:** Avaliar a experiência prévia da Unidade de Esôfago, Serviço de Gastroenterologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no uso da IMP-PH. **Métodos:** Este é um estudo de corte, transversal, que avaliou pacientes encaminhados à Unidade de Esôfago, da Universidade Federal do Rio de Janeiro para serem submetidos à IMP-PH. Todos os pacientes estudados persistiam com sintomas da DRGE (típicos ou atípicos) e já haviam sido submetidos previamente à endoscopia digestiva alta, esofagomanometria (EMN) e à pHmetria esofagiana de 24h, sem esclarecimento da causa dos seus sintomas. Um gravador portátil foi empregado (Sleuth 200-0145, Sandhill Scientific), com um cateter de 2,1 milímetros de diâmetro, um sensor de pH e seis pares de eletrodos de impedância. Com o

paciente em jejum, a sonda foi introduzida através de uma das narinas e o sensor de pH posicionado 5 cm acima do esfíncter esofágico inferior (EEI) previamente determinado pela EMN. As medidas de impedância foram feitas 3, 5, 7, 9, 15 e 17 centímetros acima do EEI. Os pacientes foram instruídos a não restringir suas atividades, para excluir alimentos ácidos e bebidas carbonatadas, e a anotar as horas de decúbito, a ingestão de alimentos e os sintomas. Eles também foram instruídos a pressionar botões específicos, se eles apresentassem sintomas como dor torácica, tosse e/ou azia. Após 22-24h, o paciente retornava ao laboratório, o equipamento era retirado e, em seguida, o exame processado pelo software Bioview. Além disso, era informado o uso (IBP em dose dupla) ou não de medicação antissecretora. No caso de um exame feito sem medicação, os inibidores da bomba de prótons (IBP) foram interrompidos 7-10 dias antes do exame. Com relação à impedância, considerou-se início do episódio de refluxo quando havia uma queda retrógrada na impedância de pelo menos 50% em relação ao seu valor basal e término do refluxo quando este valor voltava ao seu nível basal anterior. Na ausência de drogas antissecretoras, considerou-se refluxo anormal quando o número de episódios de refluxo registrados pela impedância foi superior a 73 e para o monitoramento do pH quando a porcentagem de tempo total pH <4 foi acima de 4,5%. Naqueles pacientes em uso de IBP em dose dupla, considerou-se refluxo anormal quando o número de episódios de refluxo foi superior a 48 e o percentual de tempo total de pH < 4 foi superior a 1,6%. Para avaliar a relação refluxo / sintoma, empregou-se o Índice de Sintomas (IS), sendo considerado positivo quando igual ou superior a 50%. **Resultados:** Foram incluídos 30 pacientes, 14 homens (47%) e 16 mulheres (53%), com média de idade de 56 anos (36-79). Tosse crônica foi a principal queixa - 14 pacientes (47%) - seguidos de azia apesar do uso do IBP em oito (27%), dor torácica em 5 (17%)

**1.** Mestre em Gastroenterologia pela UFRJ, Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estácio de Sá. **2.** Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da UFRJ. **Endereço para correspondência:** Rosana B Schechter - Rua Haddock Lobo n 281 apto 602 - Tijuca - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 20260-141. e-mail: rsbihari@yahoo.com.br. **Recebido em:** 15/02/2012. **Aprovação em:** 26/03/2012.

regurgitação em 1 (3%), rouquidão em 1 (3%) e soluços em 1 (3%). Dos 30 pacientes estudados, o teste foi realizado em uso do IBP em 17 e sem IBP em 13. A IMP-PH mostrou que 15 pacientes (50%) apresentavam refluxo anormal, sendo anormal ácido em 7 (23%) e anormal não-ácido em 8 (27%). Dos 15 pacientes em que o teste foi anormal, 7 (47%) apresentaram refluxo anormal ácido, e destes apenas um (14%) apresentou IS positivo, 4 (57%) apresentaram IS negativo e 2 (29%) não apresentaram sintomas. Nos 8 pacientes (53%) com refluxo anormal não-ácido, 4 (50%) apresentaram IS positivo, 3 (38%) apresentaram IS negativo (12%) e 1 (12%) foi assintomático. **Conclusão:** A IMP-PH é um novo método capaz de avaliar o refluxo anormal de qualquer natureza química e sua relação com sintomas típicos e atípicos da DRGE, especialmente nos pacientes em uso do IBP. Além disso, permite avaliar os pacientes onde a pH24h apresenta limitações (refluxo não-ácido), representando o progresso para o diagnóstico da DRGE. Entretanto, o significado real do refluxo não-ácido, ainda está por ser determinado.

**Unitermos:** Doença do Refluxo Gastroesofágico, Refluxo Não-ácido, Impedância-pHmetria de 24h.

## SUMMARY

**Background:** The gastroesophageal reflux disease (GERD) is a highly prevalent disease worldwide, with high morbidity. The diagnosis of GERD has evolved greatly in recent years and esophageal pHmetry 24h (pH24H) is currently considered the gold standard for diagnosis. However, this method is limited, since evaluates only acid reflux, not detect another types of reflux. With the widespread use of anti-secretory drugs, came a different group of patients, those who persist with typical or atypical GERD symptoms, despite adequate treatment. In such cases, arise the importance of other factors in the genesis of symptoms as non-acid or weakly acid reflux. In recent years, the impedance-pHmetry 24h (IMP-PH) was introduced to diagnose these cases. However, the real contribution of the method is controversial, since the results of the studies are conflicting and the number of patients enrolled in these studies small.

**Objective:** Assess previous experience of Esophagus Unit, Gastroenterology Service, Federal University of Rio de Janeiro, using IMP-PH. **Method:** This is a cross-sectional study, that evaluated patients referred to the Esophagus Unit of Federal University of Rio de Janeiro, to be submitted to IMP-PH. All patients had GERD persisting symptoms (typical or atypical) and had previously undergone upper endoscopy, esophageal manometry (EMN) and pH24h, without clarification of the cause of your symptoms. A portable recorder was used (200-0145 Sleuth, Sandhill Scientific), with a catheter of 2.1 mm

in diameter, a pH sensor and six pairs of impedance electrodes. With the fasting patient, the probe was introduced through one nostril and the pH sensor positioned 5 cm above the lower esophageal sphincter (LES) previously determined by EMN. The impedance measurements were made 3,5,7,9,15 and 17 cm above the LES. Patients were instructed not to restrict their activities, exclude acidic foods and carbonated beverages, and record the hours of recumbency, food intake and symptoms. They were also instructed to press specific buttons, if they had symptoms such as chest pain, cough and or heartburn. After 22-24h, the patient returned to the laboratory, recorder was removed and then processed by the software Bioview. Furthermore, was reported use (IBP double dose) or absence of anti-secretory drugs. In the case of a test done without medication, proton pump inhibitors (PPI) were stopped 7-10 days before the test. With respect to impedance, it is considered the start of reflux episode when there was a retrograde fall in impedance at least 50% compared to baseline level and end of reflux when the value returned to previous baseline level. In the absence of anti-secretory drugs, it was considered abnormal reflux when the number of reflux episodes recorded by impedance was greater than 73 and pH monitoring when the percentage of total time pH <4 was above 4.5%. In those patients using double-dose PPI, abnormal reflux was considered when the number of reflux episodes was greater than 48 and the percentage of total time pH <4 was greater than 1.6%. To evaluate the relationship reflux / symptom, we used the Symptom Index (IS), was considered positive when above 50%. **Results:** We included 30 patients, 14 men (47%) and 16 women (53%), mean age 56 years (36-79). Chronic cough was the main complaint - 14 patients (47%) - followed by heartburn despite the use of PPI in eight (27%), chest pain in 5 (17%) regurgitation in 1 (3%), hoarseness in 1 (3%) and hiccups 1 (3%). Of the 30 patients tested, the test was performed using PPI in 17 and without PPI in 13. The IMP-PH showed abnormal reflux in 15 patients (50%), these 7 (23%) was abnormal acid and 8 (27%) abnormal non-acid. Of the 15 patients in whom the test was abnormal, 7 (47%) had abnormal acid reflux, and of these only one (14%) presented positive IS, 4 (57%) negative IS and 2 (29%) were asymptomatic. In 8 patients (53%) with abnormal reflux non-acid, 4 (50%) were positive IS, 3 (38%) negative IS (12%) and 1 (12%) was asymptomatic. **Conclusion:** The IMP-PH is a new method to evaluate the abnormal reflux of any chemical nature and its relationship with typical or atypical GERD symptoms, especially in patients using PPI. In addition, evaluate patients where pH24h has limitations (non-acid reflux), representing progress in the diagnosis of GERD. However, the real meaning of non-acid reflux, is yet to be determined.

**Keywords:** Gastroesophageal Reflux Disease, Non-Acid Reflux, Impedance-pHmetry 24h.

## INTRODUÇÃO

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma doença de alta prevalência em todo o mundo. Estima-se que cerca de 7% de uma população aparentemente saudável apresente azia diariamente, o sintoma mais típico da doença<sup>1</sup>. Tem uma elevada taxa de morbidade devido às possíveis complicações, recorrências frequentes e da necessidade de medicação contínua. Por estas razões, o diagnóstico precoce e seu tratamento adequado são importantes.

A investigação rigorosa dos sintomas, tanto típicos (azia, regurgitação ácida), quanto atípicos (dor no peito, tosse, pigarro, rouquidão), é fundamental pois os pacientes muitas vezes não os valorizam. O diagnóstico da DRGE tem evoluído muito nos últimos anos.

A endoscopia digestiva alta (EDA) irá demonstrar as consequências do refluxo gastroesofágico (RGE), mas é a pHmetria esofágica prolongada (pH24h), com ou sem o uso de cateter, o método mais apropriado para quantificar o refluxo e determinar a sua posição preferida. A pH24h tem sido considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de DRGE, mas é limitado pelo fato de só avaliar a presença do refluxo ácido, sendo incapaz de diagnosticar o refluxo causado por outros tipos de refluxo.

Com a ampla utilização das drogas antissecretoras por médicos de atenção primária, um grupo diferente de pacientes surgiu: aqueles que persistem com sintomas típicos e atípicos da DRGE, apesar do tratamento adequado. Em tais casos, é questionada a importância de outros fatores na gênese dos sintomas, como o refluxo não-ácido (RNA) ou fracamente ácido (RFA). Nos últimos anos, a monitorização com a impedância-pHmetria 24h (IMP-PH) foi introduzida para diagnosticar estes casos.

Em 1991, Silny<sup>2</sup> descreveu a IMP-PH como um método baseado na medição da impedância entre pares de eletrodos posicionados próximos uns dos outros. Eletrodos de metal são usados como sensores pareados em contato com a mucosa do esôfago. Estes sensores podem detectar mudanças na resistência elétrica basal da mucosa esofágica quando substâncias ingeridas (ou refluxo) entram em contato com eles, mudando a resistência entre esses pontos.

A impedância é inversamente proporcional à condutividade elétrica do conteúdo luminal; portanto, o ar que tem baixa condutividade elétrica aumenta a impedância, enquanto

a ingestão de líquidos ou o líquido refluído, que tem alta condutividade, reduz a impedância. A associação de um sensor de pH aos eletrodos de impedância originaram a impedância-pHmetria (IMP-PH). Este teste permite avaliar o movimento retrógrado do material refluído, a sua natureza física (líquido, gás, mista), composição química (ácido, pH <4 e "não-ácido" pH > 4) e nível anatômico alcançado por ele. Como no monitoramento da pHmetria tradicional, a IMP-PH permite a análise dos sintomas, sendo capaz de fazer isso no que diz respeito ao refluxo ácido e não-ácido<sup>3</sup>.

A real contribuição do método ainda é muito controversa, uma vez que os resultados dos estudos realizados são conflitantes e o número de pacientes incluídos nestes estudos pequeno. Mais pesquisas, com um número maior de indivíduos analisados, são necessárias para esclarecer a real importância deste método.

## OBJETIVO

Avaliar a experiência prévia da Unidade de Esôfago do Serviço de Gastroenterologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro no uso da IMP-PH.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo de corte, transversal, que avaliou pacientes encaminhados à Unidade de Esôfago, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, para serem submetidos à IMP-PH. Todos os os pacientes estudados persistiam com sintomas da DRGE (típicos ou atípicos) e já haviam sido submetidos previamente à EDA, esofagomanometria (EMN) e à pHmetria esofágica de 24h, sem esclarecimento da causa dos seus sintomas.

Um gravador portátil foi empregado (Sleuth 200-0145, Sandhill Scientific), com um cateter de 2,1 milímetros de diâmetro, um sensor de pH e seis pares de eletrodos de impedância. Com o paciente em jejum, a sonda foi introduzida através de uma das narinas e o sensor de pH posicionado 5 cm acima do esfíncter esofágico inferior (EEI), previamente determinado pela EMN. As medidas de impedância foram feitas 3, 5, 7, 9, 15 e 17 centímetros acima do sensor do EEI. Os pacientes foram instruídos a não restringir suas atividades para excluir alimentos ácidos e bebidas carbonatadas, e a anotar as horas de decúbito, a ingestão de alimentos e os sintomas. Eles também foram instruídos a pressionar botões específicos,

se eles apresentassem sintomas como dor torácica, tosse e/ou azia. Após 22-24h, o paciente retornava ao laboratório, o equipamento era retirado e, em seguida, o exame processado pelo software Bioview.

Importante ressaltar a referência ao uso (IBP em dose dupla) ou não, de medicação antissecretora e a dose utilizada. No caso de um exame feito sem medicação, os inibidores da bomba de prótons (IBP) foram interrompidos 7-10 dias e os antagonistas H2 três dias antes do exame.

Com relação à Impedância, considerou-se início do episódio de refluxo quando havia uma queda retrógrada na impedância de, pelo menos, 50% em relação ao seu valor basal e término do refluxo quando este valor voltava ao seu nível basal anterior.

Na ausência de drogas antissecretoras, considerou-se refluxo anormal quando o número de episódios de refluxo registrados pela impedância foi superior a 734 e para o monitoramento do pH quando a porcentagem de tempo total pH <4 foi acima de 4,5%<sup>5</sup>.

Naqueles pacientes em uso de IBP em dose dupla, considerou-se refluxo anormal quando o número de episódios de refluxo foi superior a 486 e o percentual de tempo total de pH < 4 foi superior a 1,6%<sup>7</sup>. Para avaliar a relação refluxo/ sintoma, empregou-se o Índice de Sintomas (IS), sendo considerado positivo quando igual ou superior a 50%<sup>8</sup>.

## RESULTADOS

Foram incluídos 30 pacientes, sendo 14 homens (47%) e 16 mulheres (53%), com média de idade de 56 anos (36-79). Tosse crônica foi a principal queixa - 14 pacientes (47%). Dos 16 restantes, oito (27%) persistiram com azia, apesar do uso do IBP, 5 (17%) apresentavam dor torácica, 1 (3%) regurgitação, 1 (3%) rouquidão e 1 (3%) soluços (Tabela 1).

Dos 30 pacientes estudados, o teste foi realizado em uso do IBP em 17 e sem IBP em 13 (Tabela 2). A IMP-PH mostrou que 15 pacientes (50%) apresentavam refluxo anormal, sendo anormal ácido em sete (23%) e anormal não-ácido em 8 (27%) - Tabela 2.

Nos pacientes em uso do IBP (17), o teste foi anormal em 11 (65%), sendo 6 (55%) com refluxo não ácido e 5 (45%) com refluxo ácido (Tabela 2). Naqueles sem uso do IBP (13), o exame foi normal em nove (70%). Nos 4 (30%) restantes, 2 (50%) apresentavam refluxo anormal não-ácido e 2 (50%)

refluxo anormal ácido (Tabela 2). Nos 15 pacientes em que o teste foi anormal, 7 (47%) apresentaram refluxo anormal ácido, destes apenas 1 (14%) apresentou IS positivo, 4 (57%) apresentaram IS negativo e 2 (29%) não apresentaram sintomas. Nos 8 pacientes (53%) com refluxo anormal não-ácido, 4 (50%) apresentaram IS positivo, 3 (38%) apresentaram IS negativo e 1 (12%) foi assintomático (Tabela 3).

**Tabela 1 – Indicações clínicas e Resultados da IMP-PH nos pacientes com e sem uso do IBP (n=30)**

Queixas (número e percentual de pacientes)	IMP-PH com IBP			IMP-PH sem IBP		
	N	A-Ac	A-NA	N	A-Ac	A-NA
Tosse crônica (n=14) - 47%	3	2	3	5	-	1
Pirose (n=8) - 27%	1	2	1	1	2	1
Dor torácica (n=5) - 17%	2	-	1	2	-	-
Regurgitação (n=1) - 3%	-	-	1	-	-	-
Soluços (n=1) - 3%	-	1	-	-	-	-
Rouquidão (n=1) - 3%	-	-	-	1	-	-
<b>Total (n=30) - 100%</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

IMP-PH - impedância-pHmetria 24h • IBP = inibidor da bomba de prótons  
N = normal • A-Ac = anormal ácido • A-NA = anormal não-ácido

**Tabela 2 – Resultados da IMP-PH X uso do IBP (n = 30)**

	Anormal Ácido (N=7) - 23%	Anormal Não-ácido (N=8) - 27%	Normal (N=15)
Com IBP (n = 17)	5 (30%)	6 (35%)	6 (35%)
Sem IBP (n= 13)	2 (15%)	2 (15%)	9 (70%)
<b>Total (n = 30)</b>			

IBP = inibidor da bomba de prótons

**Tabela 3 – Resultados da IMP-PH X Índice de Sintomas (n = 30)**

IMP-PH			%
Normal	N=15 (50%)	IS+ = 01	7%
		IS- = 12	80%
		SS = 02	13%
Anormal Ácido	N=7 (23%)	IS+ = 01	14%
		IS- = 04	57%
		SS = 02	29%
Anormal Não-ácido	N=8 (27%)	IS+ = 04	50%
		IS- = 03	38%
		SS = 01	12%

SS= sem sintomas • IS= índice de sintomas • IS- = índice de sintomas negativo • IS+ = índice de sintomas positivo • % = Percentagem

## DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a importância da IMP-PH na investigação dos sintomas típicos e atípicos da DRGE, nos pacientes com ou sem uso do IBP. A prática clínica tem demonstrado um aumento no número de indivíduos com sintomas típicos e/ou atípicos da DRGE, sem melhora dos sintomas, apesar do uso das drogas antissecretoras. A IMP-PH é um novo método no estudo da DRGE e, portanto, é necessário avaliar a sua real importância.

Neste estudo com a IMP-PH encontramos que 50% dos pacientes apresentavam refluxo anormal, ácido ou não-ácido, enquanto os outros testes previamente utilizados mostraram-se normais. Este achado representou uma contribuição para esclarecer o diagnóstico neste grupo de pacientes que, em muitos casos, permaneceriam recebendo tratamento inadequado.

Importante ressaltar que a demonstração de refluxo anormal ácido ou a ausência de refluxo anormal, com o consequente ajuste da dose do IBP ou substituição da droga e a mudança da conduta utilizada, respectivamente, podem resultar em melhora significativa ou desaparecimento dos sintomas apresentados.

No caso do refluxo anormal não-ácido, ainda há muita controvérsia sobre o seu real significado. Entretanto, parece que a IMP-PH nos pacientes com sintomas de DRGE, de uma maneira geral, aumenta a acurácia diagnóstica.

Estudos têm demonstrado que a IMP-PH sem IBP, realizada em pacientes com sintomas atípicos da DRGE, apresentam um ganho diagnóstico de 22-32%, quando comparado com o monitoramento da pHmetria esofágica 24h isoladamente, especialmente na investigação da tosse crônica.

A vantagem adicional da IMP-PH é a sua capacidade em avaliar a extensão proximal do refluxo. Isto pode ser importante na presença de sintomas atípicos, e pode sugerir que os pacientes com refluxo proximal têm uma maior possibilidade de aspiração com manifestações pulmonares<sup>9,10,11</sup>.

Nos pacientes com sintomas típicos e/ou atípicos que realizam IMP-PH em uso do IBP, o ganho diagnóstico é ainda maior pois o método permite avaliar pacientes com sintomas refratários, apesar do tratamento.

Neste caso, o teste nos ajuda a entender a persistência dos sintomas, que podem ser devido ao controle insuficiente de ácido, ao controle adequado de ácido mas com refluxo não-ácido persistente ou demonstrar a ausência completa de qualquer tipo de refluxo. Outros estudos revelam que a IMP-PH,

quando realizada em pacientes em uso do IBP, demonstram refluxo anormal não-ácido com mais frequência em pacientes com sintomas atípicos do que naqueles com sintomas típicos, o que sugere que a acurácia do método seria maior em pacientes do primeiro grupo<sup>12</sup>. Além disso, tão importante quanto determinar a presença do refluxo não-ácido é estabelecer a relação entre este e os sintomas<sup>13</sup>.

Alguns estudos têm tentado avaliar essa correlação (refluxo e sintomas), e vários índices foram criados. Os dois mais utilizados são o Índice de Sintomas (IS) e a Probabilidade Associação Sintoma (PAS), o que pode indicar uma boa resposta ao tratamento quando positivo<sup>14</sup>.

Após determinar a presença de refluxo não-ácido, alguns autores avaliaram a resposta ao tratamento clínico ou cirúrgico nesses pacientes. Vela *et al.*<sup>15</sup> avaliaram o efeito da inibição do relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior, no refluxo ácido e não-ácido com a utilização de baclofen, um agonista do ácido-gama-aminobutírico.

Neste estudo, o baclofen reduziu significativamente tanto o refluxo ácido quanto o não-ácido, assim como os sintomas relacionados a eles. No entanto, é importante ressaltar que esta droga apresenta vários efeitos colaterais, principalmente náuseas e sonolência, o que limita seu uso.

Em pacientes com refluxo não-ácido comprovado, a fundoplicatura a Nissen (FN) foi realizada em alguns estudos. Tutuian *et al.*<sup>16</sup> avaliaram retrospectivamente seis pacientes com tosse persistente apesar do uso de IBP. Nestes pacientes, a IMP-PH demonstrou associação positiva com o refluxo não-ácido utilizando o IS. Estes pacientes foram submetidos à FN e todos permaneceram assintomáticos sem IBP 17 meses após a cirurgia.

Outro estudo avaliou prospectivamente 18 pacientes submetidos à FN para o tratamento do refluxo não-ácido, detectado pela IMP-PH em uso de IBP. Destes 18 pacientes com sintomas típicos e atípicos, 14 apresentavam IS positivo para refluxo não-ácido e 4 IS positivo para o refluxo ácido.

Dos 18 pacientes, 1 foi perdido para seguimento, mas dos 17 restantes, 16 permaneceram assintomáticos ou melhoraram após um seguimento de 14 meses<sup>17</sup>. Ambos os estudos não foram controlados mas, de qualquer forma, estimulam a realização de mais pesquisas sobre esta opção terapêutica para este grupo de pacientes.

É importante ressaltar que ainda existem dúvidas sobre o papel do refluxo não-ácido na origem dos sintomas típicos e/ou atípicos. Será o refluxo não-ácido realmente a causa dos

sintomas ou o esôfago desses pacientes é apenas mais sensível a este tipo de refluxo? Um estudo demonstrou que em pacientes com refluxo não ácido não houve um aumento do número de episódios de refluxo, o que sugere hipersensibilidade do esôfago para este tipo de refluxo<sup>18</sup>. Neste caso, o tratamento do refluxo não-ácido pode ser tentado com drogas moduladoras da sensibilidade visceral, e não com medidas destinadas a aumentar a barreira mecânica.

Em nosso estudo, a tosse crônica foi a principal indicação para a realização da IMP-PH. Sabe-se que a tosse é o sintoma mais comum na prática clínica, sendo considerada crônica quando dura mais de 8 semanas<sup>19</sup>. Embora existam muitas causas de tosse crônica, a DRGE é considerada a terceira causa mais comum, perdendo apenas para a asma e o gotejamento pós-nasal<sup>20</sup>.

Estima-se que a prevalência da DRGE sintomática e/ou endoscópica, principalmente em populações ocidentais varie de 21-59%, embora a prevalência de causalidade, em que é demonstrada relação do refluxo, com a tosse seja menor<sup>21</sup>.

Deve-se ressaltar que cerca de 50% dos pacientes com tosse associada ao refluxo não apresentam sintomas típicos (pirose e / ou regurgitação) da DRGE<sup>16</sup>, o que dificulta o esclarecimento diagnóstico, assim como a aplicação do tratamento médico adequado. Além disso, o refluxo anormal de qualquer natureza química, mesmo presente, pode não ser a causa da tosse, e sim representar uma associação, sem causalidade.

Desta forma, tão importante quanto detectar a presença de refluxo anormal, é analisar o IS ou PAS<sup>9,11,22</sup>. Pesquisas têm sido realizadas com a IMP-PH para avaliar a relação da tosse com o refluxo de qualquer natureza química<sup>22,23</sup>. Entretanto, muitos desses estudos não foram controlados ou apresentavam amostra muito pequena, o que dificultou a validação destes resultados.

Em nosso estudo dos 30 pacientes, 14 tinham tosse crônica. Destes 14, oito foram submetidos ao teste em uso do IBP e 6 sem uso do IBP. Dos 8 pacientes em uso do IBP, 5 apresentavam refluxo anormal, sendo 2 com refluxo anormal ácido (ambos IS -) e 3 refluxo anormal não-ácido (2 IS + e 1 IS -). Nos 6 pacientes que foram submetidos à IMP-PH sem IBP, apenas 1 tinha um teste ácido anormal com IS negativo.

Desta forma, observamos nesse estudo que o IS + demonstrou relação entre o refluxo não-ácido e a tosse em 2 dos 8 pacientes em uso do IBP, beneficiando 25% dos pacientes que estavam sendo tratados com drogas antissecretoras sem resposta. Além disso, este estudo sugere que o refluxo ácido também presente e tratado adequadamente não estava relacionado à tosse pela presença do IS negativo.

A segunda indicação mais comum da IMP-PH no presente estudo foi a pirose refratária ao uso do IBP em dose dupla. Consideramos o uso da IMP-PH neste grupo de pacientes como um progresso, uma vez que este método, além de detectar refluxo ácido que não está sendo controlado com o IBP, detecta o refluxo fracamente ácido ou não-ácido<sup>17</sup>. Além disso, permite a correlação entre sintomas e refluxo, o qual é de grande importância, tanto para o refluxo ácido quanto para o não-ácido.

Em nosso estudo, dos 8 pacientes com pirose, 4 foram examinados em uso do IBP; destes, 3 apresentaram um teste anormal, sendo 2 anormal ácido (1 IS + e 1 assintomático) e 1 anormal não-ácido com IS positivo. Nos 4 pacientes restantes que realizaram a IMP-PH sem uso do IBP, 3 apresentaram um teste anormal, sendo 1 anormal ácido assintomático e 2 anormal não-ácido (1 IS negativo e 1 assintomático).

A dor torácica não-cardíaca (DTNC) no nosso estudo foi a terceira indicação mais comum para IMP-PH. Mais de 30% dos indivíduos com dor torácica recorrente apresentam artériograma normal.

A doença do refluxo gastroesofágico é a causa mais importante de DTNC, sendo detectado na maioria das vezes por PH24H, uma vez que muitos destes indivíduos apresentam sintomas típicos de refluxo<sup>24</sup>. No entanto, mais uma vez um subgrupo de pacientes não é diagnosticado como portador de DRGE quando a dor é desencadeada por refluxo fracamente ácido ou não-ácido.

Poucos são os estudos de IMP-PH que avaliam este grupo de pacientes; recentemente, um grupo de 75 pacientes com DTNC foram submetidos a testes esofagianos, incluindo a IMP-PH25. De acordo com a IMP-PH, 21% tinham exposição ácida anormal, porém não havia referência à validação pelo Índice de Sintomas.

Em nosso estudo 5 pacientes com dor torácica foram estudados, 3 em uso do IBP; destes, apenas 1 apresentava refluxo anormal não-ácido, com IS negativo, sugerindo que a dor não estava relacionada a qualquer tipo de refluxo. Nos 2 pacientes que foram examinados sem uso do IBP, os testes foram normais.

Alguns autores<sup>15,16</sup> têm demonstrado que a IMP-PH aumenta a sensibilidade para o diagnóstico de regurgitação, principalmente quando de origem não-ácida, o que não seria detectado por qualquer outro método atualmente disponível. Portanto, no subgrupo de pacientes que persistem com sintomas típicos e atípicos de DRGE, especialmente naqueles em uso do IBP, a demonstração de refluxo ácido anormal, não-ácido anormal ou ausência de refluxo pelo IMP-PH vai ajudar a esclarecer a maioria dos sintomas anteriormente não resolvidos. Neste estudo

preliminar, a IMP-PH foi capaz de demonstrar três grupos de pacientes. No primeiro, os pacientes com refluxo ácido persistente apesar do uso de IBP, o qual pode ser demonstrado com PH24H tradicional. No segundo grupo, composto por pacientes nos quais o método não mostrou refluxo anormal de qualquer espécie, a necessidade de procurar outros diagnósticos foi estabelecida.

O terceiro grupo demonstrou a relação dos sintomas com o refluxo não-ácido. Questões ainda permanecem em relação aos pacientes com refluxo não-ácido anormal, no qual o Índice de Sintomas foi negativo ou não apresentaram sintomas durante o teste.

## CONCLUSÃO

- 1) A IMP-PH demonstrou ser um método capaz de avaliar o refluxo anormal de qualquer natureza química, especialmente nos pacientes em uso do inibidor da bomba de prótons.
- 2) Permitiu avaliar pacientes nos quais a PH24h apresenta limitações (refluxo não-ácido), representando progresso para o diagnóstico da DRGE.
- 3) A utilização deste novo método esclareceu a causa dos sintomas nos pacientes com refluxo não-ácido e índice de sintomas positivo e naqueles sem refluxo de qualquer natureza, permitindo o tratamento adequado destes indivíduos.
- 4) Mais estudos são necessários para avaliar a importância do refluxo não-ácido na sintomatologia destes pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Locke GR, Talley NJ, Fett SL et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112:1448-56.
2. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointestina Motil* 1991;3:151-62.
3. Sifrim D, Castell DO, Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gás reflux. *Gut* 2004; 53:1024-31.
4. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Castell 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.
5. DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, et al. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184: 459-70.
6. Tutuian R, Mainie I, Casteoll DO et al. Normal values for ambulatory24 h combined impedance- pH monitoring on acid suppressive therapy. *Abstract AGA ;2008:A-171*.
7. Katzka DA, Paoletti V, Leite L, et al. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with need for more aggressive anti-reflux therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2110-3.
8. Singh S, Richter JE , Bradly LA et al. The symptom index. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci* 1993; 38(8):1402-8.
9. Malhotra A, Freston JW, Aziz K. Use of pH-impedance testing to evaluate patients with suspected extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:271-8.
10. Bajbouj M, Becker V, Neuber M et al. Combined pH-metry/ impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms. *Digestion* 2007;76:223-8.
11. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24h pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; 54:449-454.
12. Weight J, Monkemuller K, Peitz U et al. Multichannel intraluminal impedance and ph-metry for investigation of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Diseases* 2007; 25:179-82.
13. Bredenorrd AJ, Tutuian R, Smout AJ et al. Technology review: esophageal impedance monitoring. *Am J Gastroenterol* 2005; 54:1810-7.
14. Bredenord AJ, Weusten BI, Smout AJ. Symptom association analysis in ambulatory gastroesophageal reflux monitoring. *Gut* 2005; 24:1810-7.
15. Vela MF, Tutuian R, Katz P et al. Baclofen decreases acid and non-acid PST-prnradial gastro-oesophageal reflux measured by combine multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol and Ther* 2003;17:243-51.
16. Tutuian R, Mainie I, Agrawal D et al. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest* 2006; 130:386-91.
17. Mainie I, Tutuian R, Shay S et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy. A multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55:1398-402).
18. Katz P, Gideon RM, Tutuian R. Reflux symptoms on twice daily (BID) proton pump inhibitor (PPI) associated with non-acid reflux: a manifestation of hypersensitive esophagus? *Gastroenterology* 2005; (abstract)128:A130.
19. Ford AC, Forman D, Moayed P et al Cough in community: a crosssectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax* 2006; 61:975-9.
20. Palombini BC. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116:279-84.
21. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; 231: 3-8.
22. Weusten BL, Roclofs JM, Van Beye GP et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994; 107(6):1741-5.
23. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V et al. Improved diagnosis of gastroesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:723-732.
24. Fass R, Achem SR. Non-cardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Mot* 2011;17:110-23.
25. Kim BJ, Choi SC, Kim JJ et al. Pathological bolus exposure plays a significant role in eliciting non-cardiac chest pain *J Gastroenterol and Hepatology* 2010; 25:1855-60.