

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**PREVALÊNCIA DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM  
PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA**

Dissertação de Mestrado  
Cristiane Dupont Bandeira

Orientadores: Adalberto Sperb Rubin  
Paulo Francisco Guerreiro Cardoso

Porto Alegre  
2012

CIP - Catalogação na Publicação

Bandeira, Cristiane Dupont  
PREVALÊNCIA DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM  
PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA /  
Cristiane Dupont Bandeira. -- 2012.  
80 f.

Orientador: Adalberto Sperb Rubin.  
Coorientador: Paulo Francisco Guerreiro Cardoso.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Fibrose Pulmonar. 2. Refluxo Gastroesofágico.  
3. Manometria. 4. Monitoramento do pH esofágico. I.  
Rubin, Adalberto Sperb, orient. II. Cardoso, Paulo  
Francisco Guerreiro, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

# SUMÁRIO

<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b>	4
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	6
<b>LISTA DE TABELAS</b>	7
<b>LISTA DE QUADROS</b>	8
<b>RESUMO</b>	9
<b>ABSTRACT</b>	11
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	13
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	14
2.1 Fibrose Pulmonar Idiopática	14
2.1.1 Definição	14
2.1.2 Histórico	15
2.1.3 Epidemiologia	17
2.1.4 Características Clínicas	17
2.1.5 Características Radiológicas	18
2.1.6 Histologia	19
2.1.7 Diagnóstico	22
2.1.8 História natural da doença e prognóstico	23
2.1.9 Patogênese	24
2.1.10 Tratamento	26
2.2 Doença do Refluxo Gastroesofágico	29
2.2.1 Definição	29
2.2.2 Epidemiologia	30

2.2.3 Patogênese	30
2.2.4 Diagnóstico	32
2.2.5 Manometria esofágica	33
2.2.6 pH-metria esofágica	34
2.2.7 Refluxo não-ácido	35
2.3 Manifestações extra-esofágicas de refluxo	36
2.3.1 Sintomas otorrinolaringológicos e refluxo	38
2.3.2 Tosse crônica e refluxo.	39
2.3.3 Asma e refluxo	40
2.3.4 DPOC e refluxo	41
2.3.5 Refluxo e doença intersticial pulmonar	42
2.3.6 Refluxo gastroesofágico e Fibrose Pulmonar Idiopática	44
<b>3. OBJETIVOS</b>	48
<b>4. ARTIGO</b>	49
<b>ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS</b>	66
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	81
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b>	83
<b>7. ANEXOS</b>	90
8.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	91
8.2 Protocolo de pesquisa	93
8.3 Questionário de Sintomas na DRGE	95

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS:**

AIP: Pneumonia Intersticial Aguda

ATS: American Thorax Society

BIP: Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Intersticial

BOOP: Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização

CPT: Capacidade Pulmonar Total

CTGF: Fator de crescimento do Tecido Conjuntivo

CV: Capacidade Vital

CVF : Capacidade Vital Forçada

DHL: Desidrogenase láctica

DIP: Pneumonia Intersticial Descamativa

DRE: Doença de refluxo erosiva

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico

DRNE: Doença de refluxo não-erosiva

D<sub>L</sub>CO: Difusão de Monóxido de Carbono

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EDA: Endoscopia Digestiva Alta

E EI: Esfíncter Esofágico Inferior

EES: Esfíncter Esofágico Superior

ERS: European Respiratory Society

FAN: Fator Antinuclear

FPI: Fibrose Pulmonar Idiopática

FNT-  $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral alfa

FR: Fator Reumatóide

GIP: Pneumonia Intersticial de Células Gigantes

IECA: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

ISCMPA: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

LBA: Lavado broncoalveolar

LIP: Pneumonia Intersticial Linfocítica

NSIP: Pneumonia Intersticial Inespecífica

PDGF: Fator de crescimento derivado das Plaquetas

PII: Pneumonias Intersticiais Idiopáticas

pO<sub>2</sub>: Pressão parcial de oxigênio

PPI: inibidores de bomba de prótons

QSDRGE: Questionário de Sintomas e Qualidade de Vida na DRGE

RGE: Refluxo Gastroesofágico

REED: RX contrastado de Esôfago , Estômago e Duodeno

RX: Raio X

SO<sub>2</sub> : Saturação de oxigênio

TCAR: Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

UIP: Pneumonia Intersticial Usual

VEF<sub>1</sub> : Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

VR: Volume Residual

VSG: Velocidade de Sedimentação Globular

## **LISTA DE FIGURAS**

1. Tomografia Computadorizada de Alta Resolução de Pneumonia Intersticial Usual	19
2. Padrão Histológico de Pneumonia Intersticial Usual	20
3. Focos Fibroblásticos	21
4. Figura inserida no artigo: Figura 1: Escore de sintomas no QSDRGE	57

## LISTA DE TABELAS

1. Classificação das Doenças Parenquimatosas Pulmonares Difusas	16
2. Classificação das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas	16
3. Características histológicas da PIU	20
4. Novas possibilidades terapêuticas	27
5. Métodos diagnósticos de Refluxo: sensibilidade e especificidade	33
6. Tabelas inseridas no Artigo:	
1. Características demográficas e funcionais dos pacientes com FPI	54
2. Características demográfica e funcionais dos pacientes com FPI de acordo com os achados na pHmetria	56
2. Questionário geral de sintomas	56
3. Achados na pHmetria e manometria esofágica	58



## **LISTA DE QUADROS**

- |  |    |
|--|----|
| 1. Definição de Fibrose Pulmonar Idiopática  | 14 |
| 2. Aspectos envolvidos na patogênese da FPI e alvos potenciais de investigação e intervenção | 25 |

## RESUMO

**Introdução :** Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma pneumonia intersticial idiopática caracterizada por dispnéia progressiva, distúrbio ventilatório restritivo na espirometria e infiltrado reticular subpleural a tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, cujo padrão histológico é o de Pneumonia Intersticial Usual na biópsia pulmonar. A doença tem curso progressivo, e as opções terapêuticas disponíveis não são capazes de modificar a progressão da doença. A etiologia da FPI é desconhecida, e entre os possíveis fatores de risco, a aspiração crônica secundária a refluxo gastroesofágico tem sido investigada, desde que estudos recentes tem demonstrado prevalência elevada de refluxo gastroesofágico nesses pacientes. **Objetivos:** Avaliar prospectivamente a prevalência de refluxo gastroesofágico em pacientes com FPI e sua apresentação clínica e bem como os padrões de refluxo e motilidade esofágicas encontradas na pHmetria esofágica de 24 horas e na esofagomanometria desta população. **Métodos:** Foram avaliados prospectivamente 28 pacientes referidos ao serviço de pneumologia com diagnóstico de FPI . Os pacientes foram submetidos a esofagomanometria estacionária, pHmetria de 24 horas, Questionário de Sintomas e Qualidade de Vida em Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), traduzido e validado e no Brasil, e analisados os testes de função pulmonar. Foi realizada uma análise comparativa entre os pacientes com e sem refluxo. **Resultados:** Dentre os 28 pacientes avaliados, a idade média foi de 64,5 anos, 53,6% eram do sexo masculino, e o tempo médio de sintomas foi de 3,0 anos. A maioria dos pacientes era ex-tabagista (57,1%), com uma média de IMC de 28,6 kg / m<sup>2</sup>. A média da FVC encontrada foi de 66,6%, da TLC foi de 64,9%, e D<sub>L</sub>CO foi de 44,5% do previsto. A prevalência de refluxo gastroesofágico ácido anormal encontrada foi de 35,7%. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com o resultado da pH metria: grupo A (DRGE +, N=10 ), e grupo B (DRGE - , N=18). Entre os pacientes do grupo A, 77,7 % apresentavam pelo menos um sintoma típico de refluxo. Refluxo na posição supina, ocorreu em 8 (80,0%) pacientes, 50,0% apresentaram refluxo exclusivamente na posição supina. Esfíncter

esofágico inferior hipotônico, hipomotilidade esofágica, ocorreram em 5 (50,0%), e em 7 (70,0%), respectivamente dos pacientes do grupo A, em em 7(38,8%) e 10 (55,5%) dos pacientes do grupo B. Não houve diferença significativa entre as características demográficas, apresentação clínica, função pulmonar e manometria esofágica entre os dois grupos. **Conclusão:** A prevalência de refluxo gastroesofágico nos pacientes com FPI é maior em relação a população em geral, porém as características clínicas não diferem entre os pacientes com e sem refluxo. Não obstante, estes achados sugerem a necessidade de estudos futuros para avaliar se o tratamento clínico do refluxo gastro-esofágico modifica a história natural da FPI .

## ABSTRACT

**Introduction:** Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is an idiopathic interstitial pneumonia characterized by progressive dyspnea, restrictive disorder in spirometry and subpleural reticular infiltrate on high resolution computerized tomography scan of the chest, which is the histological pattern of Usual Interstitial Pneumonia in the lung biopsy. The disease course is progressive, and insofar the available medical therapy has been unable to change the progression of the disease. The etiology of IPF is unknown, and among the several risk factors, chronic aspiration secondary to gastroesophageal reflux has been investigated, since recent studies have shown high prevalence of gastroesophageal reflux in these patients. **Objectives:** To evaluate prospectively the prevalence of gastroesophageal reflux in patients with IPF and its clinical presentation as well as the patterns of reflux and esophageal motility found in 24 hour esophageal pH study and manometry in this population. **Methods:** We prospectively evaluated 28 patients referred to the service of pulmonology diagnosed with IPF. Patients were submitted to esophageal stationary manometry and 24 hours pH study, and the Survey of Symptoms and Quality of Life in GERD, translated and validated at Brazil. Pulmonary function tests were evaluated. **Results:** Of the 28 patients evaluated, the average age was 64.5 years, 53.6% were male, and the average time of symptoms was 3 years old. Most patients were ex-smokers (57.1%), with a mean BMI of 28.6 kg / m<sup>2</sup>. The average of FVC found was 66.6%, TLC was 64.9%, and DLCO was 44.5% of predicted. The prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux pathological found was 35.7%. Patients were divided into 2 groups according to pH study findings: group A (GERD+, N=10) and group B (GERD-, N=18). In patients in group A, 77,7% had at least one typical symptom of reflux. Reflux in supine position occurred in 8 (80,0%) patients, and 50,0% of them had reflux exclusively in the supine position. Hypotonic lower esophageal sphincter, hypomotility of the esophagus was found in 5 (50,0%) and 7 (70,0%), respectively, of patients in group A, in 7 (38.8%) and 10 (55 %) of patients in group B.

There was no statistical difference between demographic, clinical presentation, lung function tests and manometry between groups. **Conclusion:** The prevalence of gastroesophageal reflux is higher among IPF patients than in general population, but clinical characteristics did not differ between patients with and without reflux. Nevertheless, these findings suggest the need for future studies access if the clinical treatment of gastro-esophageal reflux changes the natural history of the IPF.

## 1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Pulmonar Idiopática é doença crônica, de causa desconhecida, caracterizada por dispnéia progressiva, distúrbio ventilatório restritivo na espirometria e infiltrado reticular subpleural na tomografia de tórax de alta resolução, cujo padrão histológico é de Pneumonia Intersiticial Usual na biópsia pulmonar<sup>1</sup>.

É uma doença progressiva, evoluindo para faveolamento, cor pulmonale e insuficiência respiratória<sup>2</sup>. A sobrevida média após o diagnóstico é de aproximadamente 3 anos. Entre as opções terapêuticas disponíveis, nenhuma evidenciou modificar substancialmente a evolução da doença<sup>3,4</sup>.

A etiologia da FPI é desconhecida, sendo que várias hipóteses tem sido investigadas. Entre os possíveis fatores de risco estão fatores ambientais, genéticos, infecções virais e aspiração crônica secundária a refluxo gastroesofágico<sup>5,6</sup>.

O refluxo tem sido associado a sintomas respiratórios desde o final do século XIX, quando foram observadas complicações pulmonares em pacientes com dilatação difusa do esôfago<sup>7</sup>. Em 1949, Pearson and Wilson, encontraram um incidência de 4% de Fibrose Pulmonar em uma série de 143 casos de pacientes com acalásia<sup>8</sup>.

Mais recentemente, Tobin em 1998, renovando o interesse na associação entre Fibrose Pulmonar e Refluxo Gastroesofágico, demonstrou uma prevalência de 94% de refluxo gastroesofágico na pHmetria em 17 pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática enquanto que dos 8 pacientes do grupo controle(outras doenças pulmonares intersticiais) apenas 4 ( 50%) apresentavam refluxo. O refluxo era assintomático na maioria dos casos<sup>5</sup>. Seguiram-se outros estudos, a maioria confirmando essa associação, embora não permitindo afirmar uma relação de causalidade<sup>6,9</sup>.

O objetivo deste trabalho é determinar a prevalência de Refluxo Ácido Gastroesofágico em pacientes com FPI em nosso meio, bem como sua apresentação clínica e os padrões de refluxo e de motilidade esofágica na pH metria esofágica de 24 horas e esofagomanometria. Também procuramos comparar as características clínicas e funcionais entre os pacientes com e sem RGE.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Fibrose Pulmonar Idiopática

#### 2.1.1 Definição:

As doenças intersticiais pulmonares ou doenças pulmonares infiltrativas difusas representam um grupo heterogêneo de doenças pulmonares de causa conhecida ou não, geralmente caracterizadas por dispnéia, infiltrado pulmonar parenquimatoso difuso, alterações restritivas na função pulmonar, e alteração das trocas gasosas<sup>1</sup>. O tipo mais comum das doenças pulmonares intersticiais é a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)<sup>2</sup>. Nas séries iniciais o diagnóstico era baseado em achados clínicos e radiológicos sem confirmação histológica. Em estudos recentes, os padrões histológicos foram mais cuidadosamente definidos e sugerem que pacientes previamente diagnosticados como tendo FPI incluem uma variedade de padrões histológicos que são associados a diferentes respostas ao tratamento e prognóstico<sup>10</sup>. De forma concomitante com esses estudos histológicos, a tomografia computadorizada de tórax de alta resolução também permitiu o reconhecimento de subgrupos radiológicos entre os casos diagnosticados clinicamente como FPI<sup>11</sup>. Atualmente o termo Fibrose Pulmonar Idiopática, deve ser reservado para pacientes com uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante associada ao padrão histológico de Pneumonia Intersticial Usual (Quadro 1)<sup>12</sup>.

*Quadro 1 : Definição de FIP conforme Consenso ATS/ERS<sup>1</sup>.*

**Fibrose Pulmonar Idiopática:** Forma específica de pneumonia intersticial crônica e fibrosante limitada aos pulmões e associada ao padrão histológico de Pneumonia Intersticial Usual na biópsia pulmonar cirúrgica.

### **2.1.2.Histórico**

Willian Osler em 1892 já descrevia um caso de uma doença inexorável em que os pulmões ficavam reduzidos em tamanho e endurecidos<sup>4</sup>. Hamman e Rich<sup>13</sup>, descreveram as características patológicas de 4 casos de pneumonia intersticial inexplicados, mas somente em 1960 que as doenças intersticiais pulmonares começaram a ser estudadas com profundidade. Liebow<sup>14</sup> dividiu-as em 5 grupos: Pneumonia Intersticial Usual (PIU), Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP), Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Intersticial (BIP), Pneumonia Intersticial Linfóide(LIP) e Pneumonia Intersticial de Células Gigantes(GIP). Outros investigadores agruparam todas pneumonias intersticiais numa única entidade chamada de várias formas diferentes como fibrose intersticial difusa, alveolite fibrosante difusa, alveolite fibrosante criptogênica e fibrose pulmonar idiopática. Incluídas sob essa designação estavam padrões histológicos, formas de apresentação e prognósticos distintos.

Em 1998, Katzenstein e cols propuseram uma nova classificação patológica das pneumonias intersticiais idiopáticas que contribuiu para o início de uma nova fase no entendimento da patogênese, apresentação clínica e prognóstico e desenvolvimento de pesquisa em doenças intersticiais pulmonares<sup>10</sup>. Da classificação original de Liebow foram mantidas a Pneumonia Intersticial Usual (PIU), e Descamativa (DIP), e foram acrescentadas duas entidades, a Pneumonia Intersticial Aguda (AIP ou doença de Hamman-Rich) e a Pneumonia Intersticial Inespecífica (NSIP). Foram excluídas das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas a Pneumonia Intersticial Linfóide (LIP) e de Células Gigantes (GIP) porque usualmente não são idiopáticas, sendo que a LIP foi considerada como doença linfoproliferativa associada a imunodeficiências e a, GIP, geralmente é manifestação de pneumoconiose por metais pesados. A Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Intersticial (BIP), ou Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização (BOOP), também não foram incluídas uma vez que predomina histologicamente anormalidade intraluminal em vez de intersticial. Desde então a FPI é reconhecida como uma forma específica de pneumonia intersticial



idiopática que tem como padrão histológico Pneumonia Intersticial Usual <sup>1, 10-12</sup>. Nas tabelas 1 e 2 estão detalhadas a classificação das doenças pulmonares parenquimatosas difusas e pneumonias intersticiais idiopáticas.

*Tabela 1: Classificação das Doenças Parenquimatosas Pulmonares Difusas <sup>3</sup>.*

Classificação	Exemplos
Doenças pulmonares intersticiais de causa conhecida:	1.Associada a drogas 2.Doenças do colágeno 3.Pneumonia de hipersensibilidade
Pneumonias Intersticiais Idiopáticas:	1. Fibrose Pulmonar Idiopática / Pneumonia Intersticial Usual (PIU) 2.Outras Pneumonias Intersticiais Idiopáticas
Doença granulomatosa:	1.Sarcoidose
Outras formas de Doença Pulmonar Intersticial:	1.Linfangioliomiomatose 2.Histiocitose X

*Tabela 2: Classificação das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas <sup>3</sup>*

Pneumonias Intersticiais Idiopáticas:	Classificação histológica ATS/ERS :
Fibrose Pulmonar Idiopática:	Pneumonia Intersticial Usual
Outras Pneumonias Intersticiais Idiopáticas:	1. Pneumonia Intersticial Descamativa 2.Pneumonia Intersticial Aguda 3. Pneumonia Intersticial Inespecífica 4. Doença Pulmonar Intersticial e Bronquiolite Respiratória 5. Pneumonia em Organização Criptogênica* <sup>1</sup> 6. Pneumonia Intersticial Linfocítica* <sup>2</sup>

*\*1 : O achado histopatológico predominante não é intersticial, mas foi incluída entre as Pneumonias Intersticiais Idiopáticas (PII) devido a sua natureza idiopática, por ser frequentemente confundida com outras formas de PII., além de haver infiltração dos septos alveolares por células linfóides<sup>3</sup>. \*2: Muitos grupos preferem classificar a LIP entre as doenças linfoproliferativas pois teria um potencial para transformação maligna <sup>3, 10</sup>.*

### **2.1.3 Epidemiologia**

A Fibrose Pulmonar Idiopática é a mais comum entre todas as doenças intersticiais crônicas que acometem o pulmão<sup>2</sup>. A prevalência de FPI é estimada em 10-20 casos por 100.000 e é mais comum em homens do que em mulheres. A idade de apresentação costuma ser entre os 40 e 70 anos de idade, sendo que 2/3 dos pacientes com FPI tem mais de 60 anos, com idade média de 66 anos no diagnóstico. A taxa de mortalidade por 100 000 habitantes foi estimada em 3,3 para homens e 2,5 para mulheres. A sobrevida média a partir do diagnóstico varia de 3,2 a 5 anos <sup>1</sup>.

### **2.1.4 Características clínicas**

O início gradual de dispnéia é o sintoma mais proeminente e debilitante, geralmente está presente há mais de 6 meses. Tosse seca é comum e pode ser paroxística. Hipocratismo digital ocorre em 25 a 50% dos pacientes e estertores tele-inspiratórios em velcro estão presentes na ausculta, inicialmente nas bases pulmonares e mais tardiamente em todo pulmão. Cianose, cor pulmonale, hiperfonese da segunda bulha, edema periférico são observados nas fases tardias da doença.

Sintomas constitucionais são incomuns, e sugerem um diagnóstico alternativo. Sintomas sugestivos de doenças do colágeno (dor ou edema articular, dor musculoesquelética, fadiga, fraqueza, febre, fotossensibilidade, fenômeno de Raynaud, pleurite, olhos e boca seca) devem ser questionados cuidadosamente <sup>1</sup>.

Nos exames laboratoriais e sorológicos podem ser encontrados Velocidade de Sedimentação Globular (VSG) elevada, hipergamaglobulinemia, elevação da desidrogenase láctica (DLH), e fator reumatóide e antinuclear positivos em até 20% dos casos, mas com títulos baixos.

A maioria dos pacientes apresenta distúrbio ventilatório restritivo, com diminuição da difusão de CO e pressão parcial de O<sub>2</sub> baixa em repouso ou que cai com o exercício. A função pulmonar e

exames radiológicos podem ser normais ou quase normais na fase inicial da doença. Pacientes tabagistas ou ex-tabagistas, com DPOC concomitante podem apresentar volumes pulmonares relativamente maiores em relação aos pacientes que nunca fumaram<sup>12</sup>.

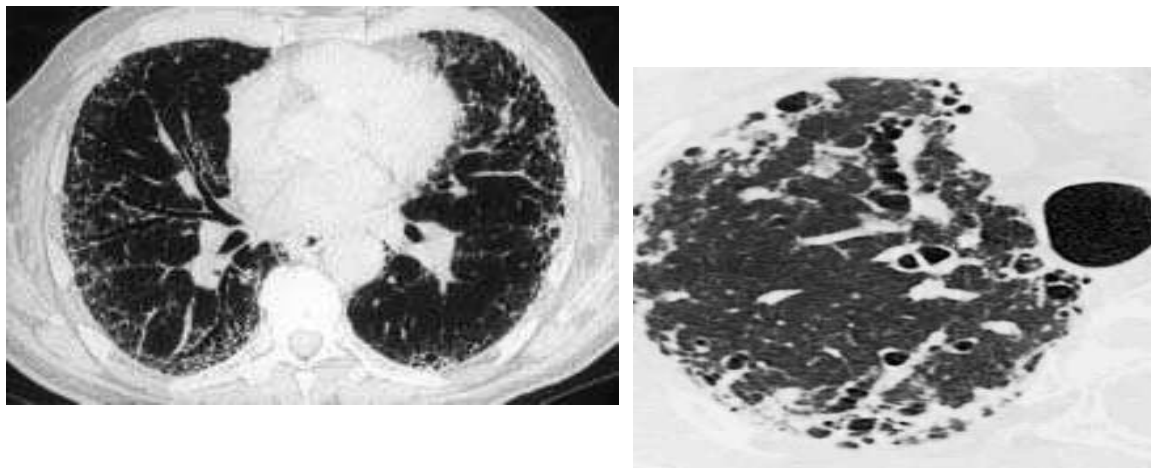
O lavado broncoalveolar contém um excesso de neutrófilos, proporcional à extensão do infiltrado reticular na Tomografia de Tórax de Alta Resolução. Um aumento leve a moderado no percentual de eosinófilos pode ocorrer. Porém se os eosinófilos representam mais de 20% da contagem, deve-se considerar alguma doença pulmonar eosinofílica. Linfocitose no LBA também é uma característica que sugere um diagnóstico alternativo com Pneumonia Intersticial Inespecífica, Pneumonia Organizante Criptogênica, Pneumonia de Hipersensibilidade, Sarcoidose, ou outra doença granulomatosa<sup>1</sup>.

### **2.1.5 Característica Radiológicas**

A anormalidade mais comum no Radiograma Simples de Tórax é a presença de opacidades reticulares periféricas, mais evidentes nas bases pulmonares, e frequentemente associadas a faveolamento e diminuição do volume pulmonar. Em pacientes com enfisema associado, os volumes pulmonares podem ser normais ou aumentados. O Radiograma de tórax pode ser normal ocasionalmente<sup>3</sup>.

Na Tomografia de Tórax de Alta Resolução (TCAR), a UIP é caracterizada por opacidades reticulares, comumente associadas com bronquiectasias de tração. Áreas de vidro fosco podem ocorrer, mas usualmente menos extensas que as alterações reticulares (Figura1). Distorção arquitetural, refletindo fibrose pulmonar, é frequentemente proeminente. Perda de volume lobar é visualizado em doença mais avançada. A distribuição da UIP na TCAR é caracteristicamente basal e periférica, mas frequentemente irregular, alternando áreas normais ou quase normais com faveolamento e fibrose<sup>3</sup>.

*Figura 1: TC de Alta Resolução de Pneumonia Intersticial Usual. Opacidades reticulares e áreas de faveolamento subpleurais, associadas a bronquiectasias de tração.*



Alguns elementos podem auxiliar no diagnóstico diferencial como a presença de placas pleurais ou espessamento pleural difuso sugerindo asbestose. A presença de micronódulos finos mal definidos ou bases pulmonares poupadas sugerem Pneumonia de Hipersensibilidade. Sarcoidose deve ser suspeitada se houver áreas císticas maiores, ou se nódulos peribroncovasculares estiverem presentes. Atenuação em vidro fosco marcada sugere diagnósticos como NSIP, DIP ou LIP<sup>1, 3</sup>.

### **2.1.6 Histologia**

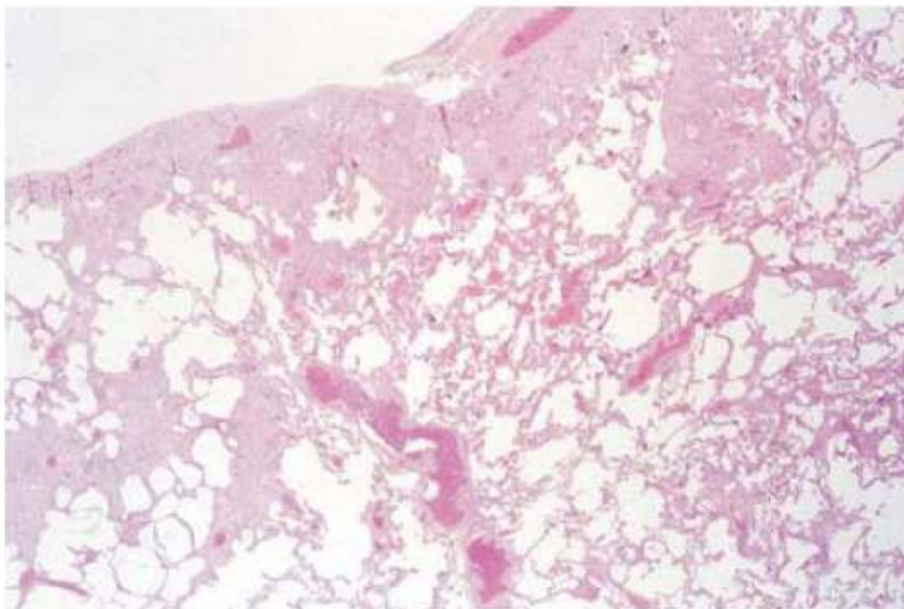
As características histológicas chave do padrão de pneumonia intersticial usual são: destruição arquitetural, fibrose frequentemente com faveolamento, focos fibroblásticos esparsos, distribuição focal e envolvimento da periferia do ácino ou lóbulo (Tabela 3). Ao visualizar com pequeno aumento tem aparência heterogênea, alternando áreas de pulmão normal, inflamação intersticial, fibrose e áreas de faveolamento (Figura 2). O parênquima periférico subpleural é o mais atingido. A inflamação intersticial é de leve a moderada, focal, e consiste em infiltração do septo alveolar com linfócitos, plasmócitos, e histiócitos associados com hiperplasia de pneumócitos do Tipo II. As

zonas fibróticas mostram heterogeneidade temporal, com áreas com colágeno denso e acelular entremeadas por focos fibroblásticos esparsos (Figura 3). As áreas de faveolamento são compostas por espaços aéreos císticos, fibróticos, freqüentemente revestidos por epitélio bronquiolar e preenchidos por mucina. Hiperplasia de músculo liso é comumente encontrada em áreas de fibrose e faveolamento. Áreas de pulmão relativamente normal devem estar presentes na biópsia<sup>10</sup>.

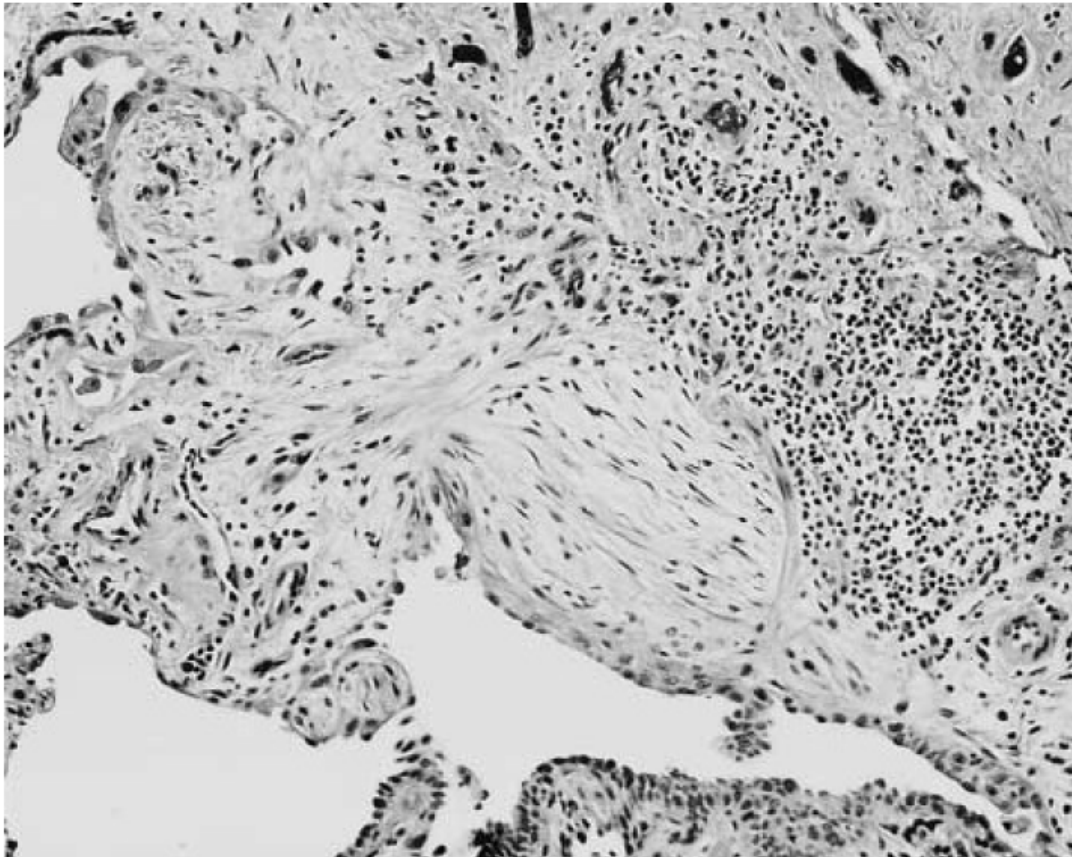
*Tabela 3 : Características histológicas da PIU<sup>1</sup>*

Principais características histológicas:	Aspectos que devem estar ausentes:
1. Fibrose densa causando remodelamento da arquitetura pulmonar com faveolamento freqüente.	1. Ausência de lesão ativa de outra doença intersticial (p.e., sarcoidose, ou histiocitose de células de Langerhans)
2. Focos fibroblásticos esparsos, tipicamente em bordas de áreas colágeno denso	2. Ausência de inflamação intersticial crônica marcada
3. Comprometimento pulmonar focal	3. Granulomas: inconspícuos ou ausentes
4. Distribuição freqüentemente subpleural e paraseptal	4. Ausência de depósitos significativos de poeiras inorgânicas
	5. Ausência de eosinofilia marcada

*Figura 2: Padrão histológico de Pneumonia Intersticial Usual: Áreas de faveolamento e espessamento dos septos conjuntivos de distribuição subpleural, entremeadas com áreas de pulmão normal.*



*Figura 3: Foco Fibroblástico: Área de colágeno denso justaposta a um Foco fibroblástico*



Um padrão de inflamação e fibrose intersticial quase indistinguível da UIP pode ser visto nas doenças do colágeno, doenças pulmonares induzidas por drogas, pneumonia de hipersensibilidade crônica, asbestose e FPI familiar. Portanto deve ser feita uma busca na história clínica, exames laboratoriais e elementos histológicos que sugiram outro diagnóstico. Para o diagnóstico de FPI é importante a ausência de: lesões de outras doenças intersticiais (sarcoidose, histiocitose de células de Langerhan's), de inflamação crônica intersticial marcada, de granulomas, depósitos de poeiras inorgânicas ou de eosinofilia marcada<sup>3</sup>.

### 2.1.7 Diagnóstico

A FPI é um tipo distinto de pneumonia intersticial fibrosante de causa desconhecida, limitada aos pulmões e associada ao achado histopatológico de Pneumonia Intersticial Usual (PIU) na biópsia pulmonar a céu aberto. Conforme o Consenso ATS/ERS 2000, diante de uma biópsia com padrão de PIU, o diagnóstico de FPI requer:

1- exclusão de outras causas conhecidas de doença pulmonar intersticial, incluindo toxicidade a drogas, exposições ambientais e doenças do colágeno.

2- anormalidades características na radiografia de tórax convencional (opacidades reticulares periféricas, mais evidentes nas bases pulmonares, e frequentemente associadas a faveolamento e diminuição do volume pulmonar), ou tomografia de tórax de alta resolução (opacidades reticulares, comumente associadas com bronquiectasias de tração de distribuição basal e periférica, mas irregular, distorção arquitetural).

3- alteração da função pulmonar demonstrando restrição ( redução da CPT, CV ou aumento da relação VEF1/CVF) e/ou alteração das trocas gasosas ( aumento do gradiente alvéolo-arterial), diminuição da  $P_{aO_2}$  em repouso ou exercício ou diminuição da difusão .

Em 1998, Raghu et al avaliaram a acurácia do diagnóstico clínico para FPI de início recente e concluíram que em centros de referência, a especificidade do diagnóstico clínico e tomográfico é alto (97% e 90% respectivamente), mas a sensibilidade é baixa (62% e 78,5% respectivamente), portanto, nem todo paciente com FPI de início recente requer biópsia pulmonar cirúrgica, mas está indicada em paciente com doença pulmonar intersticial em que o diagnóstico não está claro <sup>15, 16</sup> .

Segundo o consenso multidisciplinar da ATS/ERS para classificação das Pneumonias Intersticiais na ausência da biópsia cirúrgica, o diagnóstico se FPI permanece incerto, mas a presença de 4 critérios maiores e pelo menos 3 dos 4 critérios menores aumenta a probabilidade de um diagnóstico clínico correto

Critérios para Diagnóstico de FPI na ausência de biópsia pulmonar a céu aberto<sup>3</sup>:

Critérios Maiores:

-Exclusão de outras causas conhecidas de doença intersticial pulmonar, como certas toxicidades a drogas, exposições ambientais e doenças do tecido conjuntivo;

-Alteração da função pulmonar que inclui evidência de restrição (diminuição da CV, ou aumento da relação VEF1/CVF) e / ou alteração de trocas gasosas (aumento do gradiente alvéolo-arterial) com diminuição da D<sub>L</sub>CO em repouso ou ao exercício;

-Alterações reticulares bibasais na TCAR com mínima atenuação em vidro fosco;

-Biópsia transbrônquica ou lavado broncoalveolar sem características que suportem um diagnóstico alternativo.

Critérios Menores

-Idade maior que 50 anos;

-Início insidioso de dispnéia aos esforços não explicada por outra doença;

-Duração da doença maior que 3 meses;

-Estertores inspiratórios bibasais, tipo velcro;

### **2.1.8 História natural da doença**

A história natural da FPI compreende uma evolução progressiva do processo fibrótico com eventuais respostas terapêuticas. Estão associados a pior prognóstico os seguintes fatores: idade avançada, duração prolongada de sintomas, gravidade da dispnéia, diminuição da CVF, D<sub>L</sub>CO, pO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, intensidade do faveolamento e profusão do padrão reticular na TCAR<sup>2</sup>. Na biópsia pulmonar, o número de focos fibroblásticos está associado à pior sobrevida<sup>17</sup>.

Tem sido descritos desde 1990, períodos com intensificação aguda dos sintomas, sem causa evidente (após exclusão de infecções, insuficiência cardíaca, embolia pulmonar, etc) que podem



culminar em óbito, reconhecidos atualmente como exacerbações agudas da doença<sup>18</sup>.

Inicialmente, a sobrevida média era estimada em 3 a 6 anos, refletindo a inclusão de outros padrões histológicos sob o título de FPI<sup>10</sup>. Em estudos recentes, incluindo somente pacientes com Pneumonia Intersticial Usual, a sobrevida média após o surgimento dos primeiros sintomas é de cerca de 3 anos<sup>12</sup>.

### **2.1.9 Patogênese**

O fator que desencadeia o mecanismo inflamatório fibrosante ou reparador, é até então desconhecido, e nem é possível afirmar se esse fator é exógeno ou endógeno<sup>19</sup>. Várias hipóteses tem sido estudadas como doença autoimune desconhecida, infecção viral não reconhecida e refluxo gastroesofágico. O tabagismo foi identificado em estudos caso- controle como fator de risco potencial para FPI com um Odds Ratio de 1,6 a 2,9 para fumantes ou ex- fumantes<sup>5</sup>.

Outros possíveis fatores de risco ainda de importância desconhecida são exposição a antidepressivos, exposição a fatores ambientais em meio rural, urbano, ou industrial. Vários vírus tem sido implicados na patogênese, embora não exista nenhuma evidência clara confirmando etiologia viral. Fatores hereditários, como evidente pela descrição de casos familiares, podem contribuir para o desenvolvimento de FPI mas não foram identificados marcadores específicos. Aspiração crônica secundária à refluxo gastroesofágico também tem sido implicada no desenvolvimento de fibrose pulmonar, mas não é claro qual o papel a aspiração crônica desempenha na patogênese da fibrose pulmonar idiopática<sup>1</sup>.

De acordo com Selman, os mecanismos patogênicos ainda permanecem indeterminados, a hipótese prevalente é de que a fibrose é precedida e provocada por um processo inflamatório crônico que lesa o pulmão e modula a fibrogênese. Entretanto há poucas evidências de que inflamação é proeminente na doença inicial e é incerto se a inflamação é relevante para o

desenvolvimento do processo fibrótico. Evidências sugerem que a inflamação não desempenha papel essencial. Inflamação não é um achado histopatológico proeminente, e lesão epitelial na ausência de inflamação ativa é suficiente para estimular o desenvolvimento de fibrose. Além disso, a resposta inflamatória a um insulto fibrogênico ao pulmão não é necessariamente relacionado a resposta fibrótica. Medidas clínicas de inflamação não se correlacionam com estágio ou desfecho, e terapia anti-inflamatória potente não melhora a evolução. Há um corpo crescente de evidências sugerindo que FPI envolve cicatrização anormal em resposta a múltiplos e microscópicos focos de lesão epitelial em atividade e ativação epitelial associada a formação de focos de fibroblastos e miofibroblastos esparsos que evoluem para fibrose<sup>20</sup>. No Quadro 2 estão enumerados vários aspectos envolvidos na patogênese da FPI e que são potenciais alvos de investigação e intervenção terapêutica<sup>19, 21</sup>.

19, 21  
Quadro 2 : Aspectos envolvidos na patogênese da FPI

Dano e ativação epitelial
Apoptose de células epiteliais
Perda da integridade da membrana basal
Liberação de fatores de crescimento
Recrutamento, proliferação e diferenciação de miofibroblastos
Angiogênese (e angiostase?)
Formação de focos fibroblásticos
Desequilíbrio entre produção e degradação de matriz extracelular
Falha na reepitelização
Diminuição da apoptose de miofibroblastos
Fibrose

### 2.1.10 Tratamento

O tratamento da FPI é altamente controverso e geralmente inefetivo. Há uma falta de estudos de boa qualidade sobre a efetividade da maioria das drogas usadas. Considerando a teoria de que um insulto desencadeia um ciclo de inflamação crônica que evolui para fibrose, terapia anti-inflamatória tem sido tradicionalmente usada, como corticosteróides, agentes citotóxicos e imunossupressores. Entretanto, o benefício dessas drogas não são comprovados e apresentam graves efeitos colaterais<sup>22</sup>. O Consenso Internacional da ATS/ERS sugere o tratamento em pacientes com comprometimento clínico ou fisiológico ou com curso progressivo, com a combinação de corticosteróides com azatioprina ou ciclofosfamida<sup>1</sup>. Apesar dos corticosteróides serem considerados, durante décadas, a base do tratamento da FPI, não há estudos controlados usando corticosteróides isolados para o tratamento da FPI. Alguns estudos não controlados apontam para melhora temporária da função pulmonar mas sem afetar a sobrevida. É possível que os primeiros estudos que mostravam resposta em até 30% dos casos tenham incluído casos de DIP, RBILD ou NSIP, pois foram realizados antes da classificação atual. Não há evidências resposta significativa com o uso de corticosteróides isolados<sup>22</sup>. Conforme o Consenso Internacional ATS/ERS, a resposta, quando ocorre, é geralmente notada nos primeiros 3 meses de tratamento. A manutenção dos corticóides deve ser reservada para pacientes que apresentarem estabilização ou resposta objetiva, devendo ser mantida dose baixa de 15 a 20 mg de prednisona em dias alternados por 1 ou 2 anos<sup>1</sup>.

A azatioprina tem sido usada no tratamento da FPI, inicialmente como alternativa para falhas terapêuticas com corticosteróides ou devido a intolerância aos mesmos. É geralmente bem tolerada, mas podem acontecer pancitopenia, intolerância gastrointestinal, pancreatite e outros para-efeitos<sup>23</sup>. Baseada nas poucas evidências existentes pode-se afirmar que a combinação de prednisona com azatioprina parece oferecer uma pequena vantagem na sobrevida a longo prazo<sup>22</sup>.

A ciclofosfamida é o imunossupressor mais potente mas também é o mais tóxico. Suprime todas linhas celulares na medula óssea, causa náusea e vômitos em 25% dos pacientes quando administrada intravenosa. A cistite hemorrágica, carcinoma de bexiga e indução de outras neoplasias (pele, trato genital feminino e doenças linfo-proliferativas) são os para-efeitos mais temidos. Outros efeitos colaterais são hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar e aumento do risco de complicações infecciosas<sup>23</sup>. Assim como no caso dos corticosteróides, faltam evidências de qualidade que suportem seu uso.

Em 2007, foi publicado um estudo observacional, que avaliou 588 com FPI, quanto a resposta a tratamento e sobrevida. Aproximadamente 1/3 dos pacientes apresentaram melhora da função pulmonar após início de corticosteróides ou tratamento com imunossupressor, e os que responderam ao tratamento tiveram maior sobrevida. Sexo masculino, idade, pior função pulmonar eram características de prognóstico adverso<sup>24</sup>.

O melhor entendimento da patogênese nos últimos anos permitiu a descoberta de novos potenciais alvos terapêuticos. Vários estudos tem sido realizados com diferentes drogas, conforme demonstrado na Tabela 4.

22

Tabela 4: Novas possibilidades terapêuticas .

Classes conforme mecanismo de ação	Exemplos de drogas em ensaios clínicos
Imunomoduladores:	Interferom- $\gamma$ 1b
Agentes antifibróticos:	Colchicina, D- penicilamina, Pirfenidona, IECA, Estatinas
Antioxidantes:	N- acetilcisteína
Antagonista do receptor da endotelina 1	Bosentam
Bloqueadores do FNT- $\alpha$	Etanercept
Inibidor da tirosina quinase e do receptor PDGF	Imatinib
Antagonista do CTGF	FG3019
Imunossupressor	Rapamicina(sirolimus)
Antileucotrienos	Zileuton

Em 2006, Raghu e cols publicaram uma série de 4 casos com tratamento isolado do refluxo ácido gastroesofágico (RGE) em que pacientes com FPI que por diferentes motivos não realizaram tratamento convencional. O tratamento do refluxo era realizado com bloqueador de bomba de prótons e fundoplicadura, se necessário, até obtenção de supressão ácida adequada comprovada por pHmetria. Houve estabilização ou melhora dos Testes de Função Pulmonar (TFP) em todos os pacientes enquanto mantinham tratamento para RGE ácido, nenhum apresentou exacerbação ou necessidade de tratamento para sintomas respiratórios nesse período. Dois dos pacientes apresentaram deterioração que os autores atribuíram a período de má aderência ao tratamento<sup>25</sup>.

A seguir abordaremos a Doença do Refluxo Gastroesofágico, revisando os seguintes itens: definição, epidemiologia, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e relação com sintomas respiratórios e doenças pulmonares.

## 2.2 Doença do Refluxo Gastroesofágico

### 2.2.1 Definição

Não há consenso sobre a definição da Doença do Refluxo Gastroesofágico. Conforme Delaney, DRGE descreve uma condição em que o conteúdo ácido do estômago passa o esfíncter esofágico inferior, lesando a mucosa esofágica e provocando dor, descrita como pirose ou azia como é conhecida popularmente. Pirose descreve uma sensação de dor em queimação sentida na região retroesternal, frequentemente associada a uma sensação de desconforto ascendente, a regurgitação, e até mesmo de gosto “amargo na boca”<sup>26</sup>.

Outros autores afirmam que a definição do refluxo não deveria ser baseada somente em sintomas, nem exclusivamente no achado de suas complicações, como esofagite endoscópica<sup>27</sup>. Segundo os autores uma definição mais precisa seria: a exposição anormal do esôfago a suco gástrico (demonstrada na pH metria esofágica) independente de sintomas ou complicações.

Conforme Agüero, a DRGE pode ser classificada em doença do refluxo erosiva (DRE), pelo encontro de erosões ou evidências de suas complicações na mucosa esofágica, na presença de sintomas típicos e doença de refluxo não-erosiva (DRNE) quando existem os mesmos sintomas, porém sem as lesões acima referidas, ao exame endoscópico<sup>28</sup>. Cerca de 50 a 70% dos pacientes que procuram auxílio médico tem DRNE. Os sintomas clássicos de DRGE são a pirose e a regurgitação, intitulados de sintomas típicos. Existem também as manifestações atípicas como dor torácica, sintomas respiratórios e otorrinolaringológicos, os dois últimos considerados manifestações supra-esofágicas. Ao estudar a prevalência de sintomas supra-esofágicos em 280 pacientes com DRGE, os autores não encontraram diferença significativa entre os pacientes com DRE e DRNE<sup>28</sup>.

Presume-se que a pirose é causada por refluxo ácido, mas há dados que sugerem que ácido não é o único estímulo intra-esofágico que pode provocar a sensação de pirose. A pirose parece ser “um caminho comum” de vários eventos intra-esofágicos, entre os quais está o refluxo ácido. A

severidade da pirose e o impacto na qualidade de vida em pacientes com DRE e DRNE é similar. A terapia com inibidores de bomba de prótons (PPI) e cirurgia anti-refluxo tende a ser menos efetiva em controlar sintomas em pacientes com DRNE<sup>29</sup>.

### **2.2.2 Epidemiologia**

Há incertezas consideráveis acerca da definição e critérios diagnósticos apropriados para a Doença do Refluxo Gastroesofágico, uma condição comum que parece estar aumentando em prevalência no mundo Ocidental <sup>26</sup>. Os estudos de prevalência de DRGE são dificultados pois dependem se qualquer sintoma de refluxo é incluído ou somente pirose, e também do período de tempo em que os sintomas são avaliados. . Pirose é um sintoma comum na Europa, variando de uma prevalência de 38% no Norte da Europa a 9% na Itália. Dados comparáveis dos EUA sugerem uma prevalência em 6 meses ainda maior, com uma taxa de 42%. Um estudo populacional na Suécia achou uma prevalência de 18% da população estudada <sup>26</sup>.

Em uma revisão sistemática da literatura, foi encontrada uma prevalência de aproximadamente 10 a 20% de refluxo no mundo ocidental, definido como pirose ou regurgitação pelo menos uma vez por semana; na Ásia foi menor, aproximadamente 5% <sup>30</sup>.

No Brasil, em enquete nacional realizada em 22 cidades brasileiras detectou pirose 1 ou mais vezes por semana em 11,3% entre 13000 indivíduos<sup>31</sup>. Em um estudo de base populacional realizado em Pelotas /RS, entre as 1263 pessoas incluídas no estudo foram encontradas as taxas de prevalência de pirose de 48,2%, 32,2% e 18,2 % para o último ano, mês e semana, respectivamente<sup>32</sup>.

### **2.2.3 Patogênese**

O Esfíncter Esofágico Inferior (EEI) é um segmento especializado da camada muscular circular do esôfago distal, responsável por aproximadamente 90% da pressão basal da junção

esôfago gástrica. Juntamente com a porção crural do diafragma, sua função é uma barreira anti-refluxo protegendo o esôfago do cáustico conteúdo gástrico. Durante a deglutição e eructação, o EEI precisa relaxar brevemente para permitir a passagem de alimentos ou ar intragástrico<sup>33</sup>. Atualmente, o relaxamento transitório prolongado do EEI é reconhecido como o principal mecanismo subjacente, e pode representar um importante alvo para tratamento<sup>34</sup>. Pope II CE descreve que na fisiopatogenia do DRGE, o fator determinante do refluxo gastroesofágico não é o tônus basal do Esfíncter Esofágico Inferior e sim o seu relaxamento transitório, mais freqüente no período pós prandial, e a presença de gordura no duodeno parece ser um forte estímulo para que esses episódios aconteçam. Em conjunto com o esvaziamento gástrico lento, o aumento dos episódios de relaxamento transitório podem explicar o aumento do refluxo após refeições gordurosas<sup>35</sup>. As fibras crurais do diafragma, além do músculo do esfíncter, mantém a competência gastroesofágica, especialmente em situações de aumento súbito da pressão intra-abdominal. Uma hérnia de hiato pode ter seu papel na patogênese do refluxo. Um relaxamento transitório do esfíncter é mais provável de ser seguido por um episódio de refluxo se houver uma “bolsa” hiatal com ácido retido que na ausência dessa bolsa.

Quigley afirma que houve a reemergência da hérnia de hiato como importante fator no DRGE. Uma hérnia não redutível pode perturbar o funcionamento do esfíncter, promover refluxo ácido e impedir o clareamento ácido, propiciando episódios mais freqüentes de refluxo e exposição mais prolongada ao ácido, uma combinação que pode explicar a associação de hérnias com refluxo mais severo e com esôfago de Barret<sup>33</sup>

Conforme Moayyedi & Talley, acredita-se que o relaxamento transitório do EEI seja o mecanismo primário da doença, apesar da causa permanecer desconhecida. Obesidade e tabagismo são fracamente associados com a doença e fatores genéticos podem ser importantes. Há uma associação negativa com *Helicobacter pylori*, mas sua erradicação não parece causar refluxo<sup>36</sup>.

Uma vez que o refluxo tenha ocorrido, a ocorrência de dano depende de vários fatores,



incluindo a duração do contato entre o fluido gástrico refluído e a mucosa, as características do fluido e da resistência intrínseca do epitélio esofágico ao dano. A duração do contato depende do número de episódios de refluxo por unidade de tempo e da eficiência do peristaltismo esofágico que remove a maioria do bolus de ácido gástrico refluído e da neutralização da saliva, que neutraliza o ácido remanescente<sup>33</sup>.

#### **2.2.4 Diagnóstico**

Segundo Moyayed, em um artigo de revisão, o diagnóstico é impreciso e não há padrão ouro. Os sintomas auxiliam no diagnóstico mas a sensibilidade é baixa. A pHmetria esofágica de 24h também parece ser insensível apesar da alta especificidade. O tratamento empírico com PPI tem sensibilidade razoável mas pobre especificidade<sup>36</sup>.

A maioria dos pacientes com sintomas extra-esofágicos não apresenta sintomas típicos, o que dificulta o diagnóstico. Na endoscopia digestiva alta, a prevalência de esofagite é baixa. Na ausência de esofagite e de sintomas clássicos a monitorização do pH esofágico em 24h torna-se uma ferramenta útil para documentar o refluxo patológico<sup>37</sup>.

Outros autores defendem a pHmetria como padrão ouro para o diagnóstico, afirmando que muitos exames podem ser usados para confirmar o diagnóstico, mas a maioria depende da presença de seqüelas e complicações da doença<sup>27</sup>. Os sintomas são pouco sensíveis e específicos, sendo que os mesmos podem ser causados por espasmo esofágico difuso, acalásia, carcinoma esofágico, doença péptica, colelitíase, cardiopatia isquêmica ou até mesmo por dispepsia funcional. O teste fisiológico de pHmetria de 24h provou ser o mais sensível e específico teste diagnóstico, com sensibilidade e especificidade de 96% relacionado a deglutição. Os relaxamentos transitórios prolongados do EEI resultam da ativação da inervação motora inibitória do esfíncter. A DRGE resulta da falência da barreira anti-refluxo, com aumento da exposição do esôfago ao ácido gástrico. Isso leva a sintomas como pirose e regurgitação, e em casos mais severos a esofagite, esôfago de

Barret e até adenocarcinoma. Na Tabela 5 os diferentes métodos diagnósticos para RGE são comparados quanto a sensibilidade e especificidade.

Tabela 5: Diagnóstico de Refluxo<sup>27</sup>:

Teste	Sensibilidade	Especificidade
História clínica/ Presença de sintomas típicos	68%	63%
REED	40%	85%
EDA	68%	96%
Teste de Bernstein*	84%	83%
pHmetria	96%	96%

\*Consiste na perfusão ácida do esôfago com ácido clorídrico 0,1 N alternada com solução salina com intuito de verificar se a perfusão ácida é capaz de reproduzir os sintomas relatados pelo paciente.

### 2.2.5 Manometria esofágica

A manometria esofágica é o método de escolha para a investigação da motilidade esofagiana, além de fornecer informações sobre o esfíncter esofágico inferior, e superior. Anormalidade da motilidade esofágica é um achado comum em pacientes com DRGE. Permanece incerto se a disfunção peristáltica em pacientes com DRGE é um fator patogênico primário ou desenvolvido secundariamente a lesão da mucosa, induzida pelo refluxo persistente de ácido gástrico através de um EEI ineficiente. Com o objetivo de esclarecer essa questão Chrysos e cols avaliaram 147 pacientes com refluxo documentado com endoscopia digestiva, manometria esofágica, pH metria, REED, e foram analisados quanto a duração de seus sintomas. O grupo controle era constituído de 38 indivíduos pareados para idade e sexo que nunca apresentaram sintomas de refluxo ou história de doença ou cirurgia digestiva, ou uso de PPI, bloqueadores-h2, ou pró-cinéticos. Os pacientes com DRGE, tinham pressão basal do EEI significativamente diminuída ( $p=0,02$ ) e menor amplitude das contrações peristálticas ( $p<0,001$ ) em todos os níveis de medida, e trânsito esofágico mais lento

( $p=0,007$ ) comparado com os controles. Pacientes com esofagite e esôfago de Barret apresentavam uma história mais prolongada de doença, pior função motora esofágica, e trânsito esofágico mais prolongado que os pacientes sem essas complicações. Peristalse anormal e EEI hipotônico estavam inversamente relacionados à duração da doença. Não houve correlação entre a extensão do refluxo medido pela pH-metria e a severidade da esofagite <sup>38</sup>.

### **2.2.6 pHmetria esofágica de 24 horas**

Inicialmente a monitorização do pH esofágico era difícil de se obter, pois era cara e tinha tempo limitado de monitorização. Em 1974 foi descrita a pHmetria esofágica de 24 horas, que quantifica o refluxo gastroesofágico em situação quase fisiológica através da medida da frequência e duração da exposição da mucosa esofágica ao ácido <sup>39</sup>. O percentual do tempo em que o pH era menor que 4 era determinado para o tempo total do estudo, e para as posições supina e ortostática. Além disso o número total de episódios de refluxo, o número de episódios maiores do que 5 minutos e a duração do episódio mais prolongado de refluxo eram obtidos do traçado. Originando assim, os 6 componentes medidos de cada paciente e o escore composto derivado. Conforme publicado posteriormente, em 1986, pelos mesmos autores, esse escore composto quantifica o grau em que o padrão de refluxo de um paciente excede o refluxo fisiológico, sendo capaz de distinguir voluntários assintomáticos dos pacientes com sintomas de refluxo. O escore tem correlação direta com o grau de modificação reativa do epitélio característica de esofagite de refluxo. Foi demonstrado que o escore composto é a medida mais confiável de uma supressão ácida terapêutica ou uma cirurgia anti-refluxo efetiva <sup>40</sup>.

Entretanto, outros autores, criticam a pHmetria de 24 horas afirmando que a mesma tem baixa sensibilidade em pacientes com DRNE <sup>41</sup>, descrevendo o exame como invasivo desconfortável e com resultados pouco reprodutíveis, que apresentaria muitos falso negativos <sup>37</sup>. De acordo com Fass, apenas 45% dos paciente com DRNE tem pHmetria anormal, enquanto que 75%

dos paciente com esofagite, e 92,9% dos com esôfago de Barret tem o exame positivo <sup>29</sup>.

Segundo as Diretrizes do American Journal of Gastroenterology de 2005 para diagnóstico e tratamento de DRGE, a pHmetria tem boa reprodutibilidade (84-93%) e sensibilidade e especificidade (96%) em pacientes com esofagite. Alguns achados são preocupantes, como achados de pHmetria normal em até 29% de pacientes com esofagite, ou resultados diferentes em dois eletrodos colocados simultâneos. Apesar dessas limitações, a pHmetria permanece o melhor método para quantificar o refluxo em um determinado paciente <sup>42</sup>. Dois recentes avanços podem mudar o manejo da DRGE: a combinação de impedância com a monitorização ácida, permitindo medir o refluxo ácido e não ácido; a monitorização ácida sem tubo nasofaríngeo, em que uma cápsula radiotelemétrica é fixada a mucosa esofágica e permite monitorização com menos desconforto do paciente e por mais tempo <sup>42</sup>. A pHmetria de impedância tem tido resultados promissores, mas que precisam ser validados e melhorados tecnicamente antes da inclusão rotineira na prática clínica <sup>41</sup>

Oldigs em um estudo retrospectivo realizado em uma divisão de Pneumologia, com 186 pacientes que realizaram pHmetria, concluiu que pHmetria é um teste seguro e confiável para determinar refluxo em doenças pulmonares. Refluxo patológico é encontrado freqüentemente e mesmo sem sintomas típicos <sup>43</sup>.

### **2.2.7 Refluxo não-ácido**

Em um estudo experimental em cães avaliando a resposta a aspiração de conteúdo gástrico com pH maior que 2,5, os animais que receberam conteúdo gástrico com pH > 5,9 tiveram hipóxia severa e aumento do shunt intrapulmonar significativamente maior do que o grupo que recebeu HC l com pH de 1,8 <sup>44</sup>.

Há poucos dados sobre o papel do refluxo bilioso na geração de sintomas em pacientes com DRNE. A concentração média de ácidos biliares em jejum nesses pacientes é similar a de controles normais. Refluxo combinado, ácido e duodeno-gastroesofágico, que se correlaciona com a

severidade de envolvimento da mucosa, foi documentado em apenas 50% dos pacientes com DRNE, e em 79% dos pacientes com DRE e 95% dos pacientes com esôfago de Barret <sup>29</sup>.

Os resultados encontrados, em estudos randomizados testando o uso de PPI em pacientes com sintomas extra-esofágicos, com resposta em apenas uma parte dos pacientes tem levado alguns a atribuir a refluxo não-ácido a resposta pobre aos inibidores de bomba de prótons. Mas até o momento não há evidências que sustentem essa hipótese, pois refluxo não-ácido esofágico ou faríngeo é raro em pacientes otorrinolaringológicos que não respondem aos PPI, e em estudos em gatos a bilirrubina conjugada ou não-conjugada e a tripsina não causam lesão na laringe <sup>45</sup>. Estudos com pHmetria de impedância são necessários para avaliar a importância do refluxo não ácido.

### **2.3 Manifestações extra-esofágicas de refluxo**

A DRGE tem sido associada a sintomas pulmonares e a doenças de vias aéreas inferiores como asma, tosse crônica, bronquite, pneumonia aspirativa e fibrose pulmonar idiopática; sinais e sintomas otorrinolaringológicos incluindo rouquidão, laringite, estenose subglótica, granuloma de prega vocal e carcinoma de laringe; e outras manifestações extra-esofágicas como dor torácica não cardíaca, erosão dentária, sinusite, faringite e apnéia do sono <sup>37</sup>.

Quando os efeitos do conteúdo gástrico refluído se estendem além do esôfago propriamente, são chamados de refluxo extra-esofágico, ou sintomas atípicos. Esses efeitos podem ser causados pelo efeito direto do suco gástrico sobre a superfície mucosa das vias aéreas superiores e inferiores. Diferente do esôfago distal, as vias aéreas não são protegidas por mecanismos de clearance anti-refluxo e por propriedades intrínsecas da mucosa. É, portanto, concebível que mesmo um único episódio se estendendo além do esôfago pode ser suficiente para causar sintomas e sinais faríngeos, laríngeos, e respiratórios <sup>46</sup>.

Outro mecanismo causando manifestações extra-esofágicas de refluxo é a ativação de reflexos envolvendo as vias aéreas, desencadeados pelo conteúdo gástrico no esôfago. Esse mecanismo

reflexo, conhecido como reflexo vagal esôfago brônquico, é atribuído a origem embrionária comum do esôfago e da árvore brônquica; a inervação vagal é muito similar e próxima, o que leva a uma reação simpática. Outros mecanismos são a insuflação pulmonar com distensão diafragmática, o aumento da pressão intra-gástrica e aumento da diferença de pressão tóraco-abdominal, conseqüentes à obstrução brônquica, facilitando o refluxo gastro-esofágico. Nas doenças restritivas, e na apnéia obstrutiva do sono, o aumento do gradiente de pressão entre o estômago e o esôfago resultante da pressão intratorácica negativa desenvolvida durante os esforços inspiratórios com os pulmões endurecidos ou contra a via aérea obstruída <sup>47</sup>.

Para que uma doença respiratória seja atribuída a refluxo extra-esofágico, é necessário que haja coexistência aumentada de ambas as doenças comparadas com a população geral, e que as manifestações clínicas respondam a terapia anti-refluxo. Estabelecer uma correlação entre DRGE e doenças das vias aéreas (ORL e pulmonar) é difícil pelo fato de que ambas ocorrem comumente na população geral, e além disso acredita-se que a maioria dos pacientes com manifestações supra-esofágicas não apresenta sintomas típicos de refluxo <sup>46</sup>.

Entretanto, se o refluxo é a causa desses sintomas, é difícil de avaliar, pois nem a endoscopia, nem a monitorização prolongada de refluxo demonstrou evidências consistentes de lesão esofágicas ou de refluxo anormal nesses pacientes. Atualmente há poucos estudos controlados de terapia anti-refluxo, e os dados existentes são conflitantes <sup>48</sup>.

Johnson avaliou a evolução dos sintomas respiratórios após cirurgia anti-refluxo em pacientes com Doença do Refluxo Gastroesofágico. Sintomas respiratórios estavam presentes em 53% (63/118) dos pacientes com DRGE. A fundo-plicadura melhorou os sintomas respiratórios em 76% (38/50) dos pacientes. Os sintomas de refluxo melhoraram em 86% (43/50) dos pacientes. Anormalidades da motilidade esofágica estavam presentes em 34% (17/50) dos pacientes, e eram significativamente mais comuns em pacientes que não apresentaram melhora dos sintomas respiratórios (9/12 vs 8/38, qui-quadrado= 9,54. P= 0,002). Os autores concluíram que sintomas

respiratórios são comuns em pacientes com DRGE, e diferentemente dos sintomas clássicos, o benefício da cirurgia anti-refluxo é menos previsível para os sintomas respiratórios. A probabilidade de melhora desses sintomas respiratórios com a cirurgia anti-refluxo depende diretamente da função motora esofágica<sup>49</sup>.

Em um estudo para avaliar a prevalência de sintomas atípicos e sua resposta a tratamento com PPI, 266 pacientes com história de sinais e sintomas de refluxo foram incluídos. Após 3 meses de tratamento com PPI 2x/d, os pacientes foram reavaliados. A apresentação com sintomas atípicos foi aproximadamente igual em pacientes com DRE e DRNE, com 72% vs 79%. O tratamento resultou em resolução completa dos sintomas em 69% dos pacientes, 12% com melhora parcial dos sintomas, e 20% com melhora mínima ou ausente<sup>50</sup>.

Fouad e cols, em um estudo com 98 pacientes com sintomas respiratórios e refluxo anormal na pH metria, e 66 pacientes com pirose sem manifestações extra-esofágicas como controle, demonstraram que a motilidade esofágica inefetiva (baixa amplitude das contrações esofágicas e contrações não transmitidas em  $\geq$  de 10 deglutições úmidas) é a anormalidade de motilidade mais prevalente em pacientes com sintomas respiratórios associados a DRGE. A coexistência de hipomotilidade com refluxo pode resultar em maior risco desses pacientes terem sintomas respiratórios devidos ao retardo no clareamento ácido esofágico que acontece com essa anormalidade da motilidade<sup>51</sup>.

### **2.3.1 Sintomas Otorrinolaringológicos e Refluxo**

Em um artigo de revisão sobre as manifestações extra-esofágicas de refluxo gastroesofágico, Richter enfatiza que apesar de vários estudos sugerirem associação entre refluxo gastroesofágico e várias doenças otorrinolaringológicas, uma relação de causalidade está longe de ser provada. Cerca de 10% dos pacientes que procuram um otorrinolaringologista tem queixas atribuíveis a refluxo. Menos de 50 % desses pacientes tem sintomas típicos de refluxo, e apenas 10-30% tem evidência

endoscópica de esofagite. Até 50% dos pacientes com sinais de laringoscópicos de refluxo não têm anormalidade na pH-metria ou não respondem a terapia anti-refluxo agressiva <sup>45</sup>.

Alguns argumentam que esses resultados seriam por controle inadequado do refluxo ácido, ou que a presença de outros componentes com ácidos biliares, são responsáveis pelos sinais e sintomas..

Quanto ao tratamento, em estudos não controlados com pacientes com sintomas otorrinolaringológicos suspeitos de serem associados a RGE, 40 a 100% melhoram com terapia anti-refluxo agressiva. Mas estudos controlados com placebo não compartilham o mesmo entusiasmo. Em um estudo grande, duplo-cego de 2004, houve confirmação dos estudos menores prévios, pondo em questão o conceito de “refluidores silenciosos”. Todos pacientes entravam o estudo após avaliação por otorrinolaringologistas que conforme critérios predeterminados confirmavam a presença de laringite de refluxo à laringoscopia. 145 pacientes foram randomizados, numa razão 2:1 para esomeprazol, 40 mg 2x/d ou placebo. Mais da metade dos pacientes não apresentavam sintomas típicos de refluxo, enquanto que os demais apresentavam pirose menos de 1x/semana. As características demográficas e distribuição de sintomas foi semelhante entre os dois grupos. Quinze por cento dos pacientes do grupo do PPI e 16% dos pacientes do grupo placebo tiveram resolução dos sintomas (p=0,8). O alívio parcial dos sintomas e dos sinais laríngeos também foi semelhante entre os grupos. Na pHmetria aproximadamente ¼ dos pacientes apresentava exame anormal ( 29% distal, 9% proximal e 15% faríngeo) e a presença de sinais e sintomas laríngeos não se correlacionou com pHmetria anormal <sup>52</sup>.

### **2.3.2 Tosse Crônica e refluxo**

O Refluxo é atualmente considerado a terceira principal causa de tosse crônica, após asma e sinusopatia <sup>53</sup>. O refluxo frequentemente é silencioso nesses pacientes. A maioria dos ensaios clínicos utilizando antiácidos, antagonistas H<sub>2</sub>, ou agentes pró-cinéticos combinados com



modificação de estilo de vida são estudos não controlados com amostras pequenas, que relatam a resolução dos sintomas em 70 a 100% dos pacientes, mas somente após 90 a 179 dias <sup>46</sup>.

Em um artigo de revisão, Irwin escreve que a DRGE, isoladamente ou em combinação com outros fatores é uma das principais causas de tosse crônica. Em pacientes com Rx de Tórax normal, o refluxo mais provavelmente causa tosse pela estimulação de um mecanismo reflexo esôfago-brônquico. Em até 75% desses pacientes com tosse crônica por DRGE, não há sintomas gastrointestinais. A pHmetria é o teste diagnóstico mais sensível e específico, mas não pode estabelecer uma relação de causalidade. Portanto, o autor recomenda um período de tratamento empírico com PPI. Se este tratamento falhar é recomendada investigação mais detalhada pois há pacientes que necessitam doses altas de PPI para obter supressão adequada <sup>54</sup>.

Em uma revisão sistemática da literatura de intervenções em pacientes com tosse crônica associada a refluxo, avaliando ensaios clínicos randomizados controlados, os autores concluíram que há algum benefício do uso de PPI em alguns pacientes com tosse crônica, mas menor do que o esperado pelos estudos de coorte <sup>55</sup>.

### **2.3.3 Asma e Refluxo**

Conforme Poelmans & Tack, DRGE pode ser encontrado em 30 a 80% dos pacientes com asma. Pacientes com esofagite têm maior probabilidade de ter asma que pacientes sem esofagite. Apesar de que o DRGE pode exacerbar a asma, uma relação de causa e efeito não pode ainda ser estabelecida. A micro-aspiração e um aumento da hiper-responsividade brônquica pelo conteúdo ácido no esôfago são considerados potenciais mecanismos responsáveis. A revisão sistemática da literatura com 12 ensaios randomizados de boa qualidade, não encontrou melhora consistente da função pulmonar, sintomas da asma, sintomas noturnos ou uso de medicações. Porém em grupos selecionados de asmáticos pode haver benefício, sendo que mais estudos controlados de boa qualidade são necessários <sup>46</sup>.

Conforme Richter, a asma de difícil controle constitui o cenário que tem o maior suporte clínico da importância do refluxo e representa um grupo onde investigação diagnóstica e tratamento pode ter o maior impacto<sup>45</sup>.

Em um estudo randomizado, duplo cego com 44 pacientes asmáticos com DRGE, o uso de pantoprazol diminuiu os sintomas e melhorou a qualidade de vida significativamente, mas a diferença em relação ao placebo só foi significativa para o escore global de qualidade de vida. Não houve melhora dos valores funcionais respiratórios em ambos os grupos estudados, tampouco quando comparados entre si ao final do estudo<sup>56</sup>.

#### **2.3.4 Refluxo e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

Mokhlesi e cols realizaram um estudo com 100 pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e 52 controles, encontraram uma proporção de pacientes com sintomas de refluxo significativos (pirose ou regurgitação pelo menos 1 x/ semana) no grupo DPOC, quando comparado ao grupo controle ( $p < 0,005$ ). O uso de fármacos anti-refluxo foi significativamente superior nos doentes quando comparados com os controles ( $p: 0,008$ ). Os sintomas eram mais graves nos pacientes com obstrução mais acentuada ( $VEF1 < 50$ ), quando comparados com doentes com  $VEF1 > 50\%$  ( $p = 0,08$ ). No entanto a função pulmonar era semelhante em pacientes com DPOC com e sem sintomas de refluxo, sugerindo que o refluxo não agrava a doença pulmonar, mas que a obstrução mais acentuada pode agravar os sintomas de refluxo<sup>47</sup>.

Entre os mecanismos responsáveis pela associação de DRGE e DPOC estão: a microaspiração brônquica; a broncoconstrição reflexa induzida pelo refluxo ácido; o aumento da pressão intra-abdominal e a alteração da relação entre o diafragma e o esfíncter esofágico inferior consequentes à hiperinsuflação grave, à tosse vigorosa e ao broncoespasmo, com redução da contribuição diafragmática para o tônus do esfíncter e promoção do refluxo do conteúdo gástrico; e o efeito de fármacos como os  $\beta_2$  agonistas, os anticolinérgicos e a teofilina na redução do tônus do esfíncter

esofágico inferior<sup>47</sup>.

### **2.3.5 Refluxo e Doença Intersticial Pulmonar**

Diferente da asma ou tosse, em que foi descrito o mecanismo reflexo esôfago distal – traqueobrônquico, a aspiração direta de conteúdo gástrico para os pulmões é considerado o principal mecanismo pelo qual o refluxo está envolvido na patogênese das doenças intersticiais pulmonares<sup>57</sup>.

Na esclerose sistêmica o envolvimento pulmonar e esofágico é comum, e é difícil determinar quando refluxo e doença intersticial estão presentes concomitantes, se há relação causal entre eles ou se são meramente manifestações comuns de uma doença sistêmica. No trabalho de Denis e cols compararam a função pulmonar de pacientes com esclerose sistêmica de acordo com a motilidade esofágica. Os pacientes com alteração da peristalse e da função do esfíncter esofágico inferior apresentavam complacência pulmonar dinâmica significativamente menor que nos 2 outros grupos, somente com alteração da peristalse ou com função esofagiana normal<sup>58</sup>.

Em um estudo com 43 pacientes com esclerose sistêmica, foi encontrado hipo-peristaltismo ou aperistalse em 26 pacientes (60,5%). A capacidade pulmonar total, a capacidade inspiratória, e a capacidade vital forçada foram significativamente menores nos pacientes com disfunção esofágica do que em pacientes com peristalse normal. Conclui-se que há uma associação entre dismotilidade esofágica e redução dos volumes pulmonares, o que sugere que o refluxo pode ser responsável pela fibrose pulmonar, manifestada pela restrição pulmonar, mas também pode ser simplesmente uma manifestação de uma forma mais severa de esclerose sistêmica comprometendo o sistema respiratório e digestivo<sup>59</sup>.

Em outro estudo, foi comparada a função pulmonar em 39 pacientes com Esclerose Sistêmica com e sem refluxo anormal. Não houve diferença entre os grupos, sendo que os autores concluíram que não há relação entre a doença intersticial pulmonar e refluxo<sup>60</sup>.

A bronquiolite obliterante é responsável por 30% das mortes nos pacientes transplantados de pulmão após o 3º ano pós-operatório, e entre os possíveis fatores de risco para seu desenvolvimento está o refluxo gastroesofágico e micro-aspiração. Em um estudo em que D'Ovidio e cols realizaram com 78 pacientes com doença pulmonar avançada em lista de espera para transplante pulmonar, sintomas relacionados a refluxo foram encontrados em 63% dos pacientes. Dismotilidade esofágica (peristalse anormal e diminuição da amplitude das ondas) ocorreu em 33% dos pacientes e não houve diferença de acordo com a presença ou ausência de sintomas. Nas diferentes doenças pulmonares houve redução significativa do tônus do Esfíncter Esofágico Inferior em todos os grupos. Dismotilidade significativa ocorreu entre os pacientes com doenças pulmonares restritivas. Comparando a amplitude das contrações peristálticas dos pacientes com enfisema (média: 93 mmHg) versus os pacientes com fibrose pulmonar idiopática (média: 62mmHg), e esclerodermia (média::19 mmHg) foram encontrados  $p= 0,0001$  e  $0,01$ , respectivamente. Comparando esclerodermia com fibrose pulmonar idiopática e fibrose cística (média: 60 mmHg) os valores  $p$  encontrado foram  $0,001$  e  $0,007$ , respectivamente. Escore de DeMeester anormal ou pHmetria proximal alterada ocorreram em 38% dos pacientes. Pacientes assintomáticos tinham escore de DeMeester alterado em 14% dos casos e pHmetria proximal alterada em 11%. Um escore de DeMeester anormal ou pH metria proximal alterada ocorreu em 38% dos pacientes com enfisema, 36% dos pacientes com fibrose pulmonar, 56% dos pacientes com esclerodermia e 60% dos pacientes com fibrose cística<sup>60</sup>.

No artigo de Barnes e cols, são descritos 4 casos de doença bronquiolar difusa devida à aspiração crônica oculta. A idade média era de 50 anos, sendo que 2 eram mulheres. Todos apresentavam história de tosse persistente, dispnéia e infiltrados pulmonares. Três tinham história passada de refluxo gastroesofágico, mas somente 1 com sintomas ativos. Todos apresentavam infiltrados pulmonares no Rx de Tórax, enquanto que na TC de Tórax, o achado predominante foi numerosos nódulos centrolobulares. As biópsias broncoscópicas não foram diagnósticas. A biópsia

pulmonar cirúrgica revelou características diagnósticas que consistiam de pneumonia organizante bronquiocêntrica com células gigantes contendo material compatível com alimentos em todos os quatro pacientes. Os autores concluíram que a doença bronquiolar difusa constitui uma forma não reconhecida de doença pulmonar relacionada à aspiração, podendo ocorrer em pacientes relativamente jovens, sem sintomas sugestivos de aspiração recorrente. As características radiológicas são distintas das encontradas em pneumonia aspirativa<sup>62</sup>.

Outros autores, em um estudo realizado no Brasil, após revisão de 49 casos de pneumonia intersticial, descreveram a fibrose centrilobular como um padrão distinto de pneumonia intersticial, sugerindo uma possível associação com refluxo gastroesofágico, embora a pH metria esofágica não tenha sido realizada nos pacientes do estudo<sup>63, 64</sup>.

### **2.3.6 Refluxo e fibrose pulmonar idiopática**

Em 1971, Pearson & Wilson, demonstraram uma incidência de 4% de fibrose pulmonar crônica em uma série de 143 pacientes com hérnia de hiato e refluxo gastroesofágico. Conforme os autores, a micros-aspiração repetida de pequenas quantidades de ácido, produz dano alveolar e bronquiolar insidioso levando a fibrose difusa. Recomendava que todos pacientes com fibrose pulmonar difusa de origem duvidosa realizassem um estudo contrastado do esôfago para excluir a presença de hérnia de hiato mesmo na ausência de história sugestiva, pois muitos pacientes podem ser assintomáticos<sup>8</sup>.

Em 1976, Mays e Cols avaliaram 131 pacientes com radiograma de tórax compatível com Fibrose Pulmonar Idiopática, e após excluídos os pacientes com diagnóstico etiológico presuntivo ou definitivo, os 48 pacientes com fibrose com causa desconhecida após avaliação individualizada foram submetidos a radiografia contrastada de esôfago estômago e duodeno para avaliar a incidência de refluxo. A incidência de hérnia de hiato (85%) e de refluxo (54%) foi estatisticamente maior no grupo de estudo do que em 270 controles (8,5% e 28%, respectivamente) pareados por

idade que fizeram REED por indicações habituais, e que um subgrupo de 15 pacientes que tinham fibrose pulmonar com evidências sorológicas de autoimunidade, e que um subgrupo de 23 pacientes com fibrose com etiologias definidas.

Mais recentemente, Tobin e cols compararam 17 pacientes com FPI, a 8 com fibrose pulmonar por outras causas, 94% dos pacientes com FPI apresentavam refluxo gastroesofágico(RGE) proximal e /ou distal (11 com RGE proximal e distal, 4 somente com RGE distal e 1 apenas com refluxo proximal) e no grupo controle 50% dos 8 pacientes apresentavam refluxo (3 refluxo proximal e distal, 1 apenas refluxo proximal). Os pacientes com FPI tinham significativamente mais refluxo na posição supina do que o grupo controle. Doze, dos 16 pacientes com FPI, não apresentavam sintomas típicos de refluxo (pirose e regurgitação). Nenhum dos pacientes do grupo controle com refluxo tinha sintomas típicos. O sintoma mais proeminente nos dois grupos foi tosse, que não se correlacionava com os episódios de refluxo na maioria dos episódios<sup>5</sup>.

De acordo com Raghu, evidências de que a aspiração de ácido pode levar a lesão pulmonar existem há várias décadas. Em diferentes modelos animais foi demonstrado o desenvolvimento de fibrose intersticial após instilação de ácido clorídrico ou pepsina. Em um estudo caso-controle com 101.366 pacientes foi demonstrado que esofagite erosiva estava associada à várias doenças respiratórias como bronquite crônica, asma, pneumonia e fibrose pulmonar<sup>66</sup>.

Em um estudo com 18 pacientes com FPI, em lista de transplante pulmonar, Patti e cols encontraram uma prevalência de refluxo gastroesofágico de 66% na pH metria. Comparando os pacientes com (Grupo A) e sem refluxo (Grupo B) não houve diferença quanto à incidência ou severidade de pirose e regurgitação. Um terço dos pacientes com pH metria positiva não apresentavam sintomas sugestivos de refluxo. Não houve diferença entre a resposta a inibidores de bomba de prótons. Hérnia de hiato estava presente em 75% dos pacientes do grupo A e em nenhum dos pacientes do grupo B. Esofagite estava presente em 17% dos pacientes do grupo A, mas em

nenhum paciente do grupo B. Hipotonia do esfíncter esofágico inferior e peristalse anormal foi significativamente mais comum entre os pacientes do grupo A. Entre os pacientes desse grupo, 25% apresentava refluxo na posição supina, 33% em ortostatismo e 42% refluxo misto (supino e ortostático). Refluxo no esôfago proximal ocorria em 50% desses pacientes <sup>9</sup>.

Em 2006, em um estudo com 65 pacientes com Fibrose Pulmonar, Raghu e cols encontraram a prevalência total (proximal e distal) de 87% de refluxo ácido gastroesofágico, sendo que 76% apresentavam refluxo distal e 63% refluxo proximal. Entre os pacientes com FPI que estavam usando inibidores de bomba de prótons (PPIs) em doses convencionais (20 a 40mg/dia) 63% apresentavam refluxo anormal mesmo usando PPIs durante a pHmetria. Entre os pacientes asmáticos usados como controle, houve diferença significativa na a prevalência total e na de refluxo distal, que foram respectivamente 68% e 56%. A prevalência de refluxo proximal, 61% entre os asmáticos, não foi significativamente diferente. Apenas 47% dos pacientes com FPI apresentavam sintomas típicos de refluxo (pirose e ou regurgitação), e 68% apresentavam pelo menos um sintoma digestivo. A prevalência de refluxo proximal não foi significativamente diferente entre os asmáticos e os pacientes com FPI. Isso pode ser um argumento contrário à hipótese de microaspiração ou refletir as limitações da pHmetria em detectar refluxo proximal e aspiração pulmonar. <sup>67</sup>.

Em outro estudo com pacientes em lista de transplante pulmonar e entre eles 27 com fibrose pulmonar, foi demonstrado refluxo distal em 78% dos pacientes e proximal em 33%. Não houve diferença entre a prevalência de pirose ou regurgitação entre os pacientes com e sem refluxo, e não houve diferença na severidade desses sintomas, e 33% dos pacientes eram assintomáticos. As pressões no Esfíncter Esofágico Inferior (EEI) eram mais baixas e 55% dos pacientes com refluxo tinham hipotonia do EEI, contra 26% dos sem refluxo. Dos pacientes com refluxo, 1/3 apresentavam motilidade inefetiva, o que está freqüentemente associado a sintomas respiratórios <sup>68</sup>.

Recentemente Fortunato e cols, em um estudo realizado com pacientes com doença pulmonar avançada candidatos a transplante pulmonar na Santa Casa de Porto Alegre encontraram uma

prevalência de refluxo gastroesofágico ácido patológico de 24% entre os 55 pacientes avaliados, sendo que a esofagomanometria foi anormal em 94% dos pacientes, e 80% apresentaram hipotonia do esfíncter inferior. Entre os pacientes com Fibrose a prevalência de refluxo foi de 12%, e hipotonia do esfíncter inferior ocorreu em 35% dos pacientes. Também nesse estudo os sintomas não foram preditivos de refluxo gastroesofágico ácido patológico <sup>69</sup>.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL:**

Avaliar a prevalência de Refluxo Ácido Gastroesofágico em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática

#### **3.2 ESPECÍFICOS:**

Avaliar as características demográficas dos pacientes com FPI

Avaliar a apresentação clínica do refluxo em pacientes com FPI

Avaliar a função pulmonar

Avaliar o perfil funcional esofágico na manometria esofágica

Avaliar os padrões de refluxo na pHmetria esofágica

Comparar as características demográficas, clínicas e funcionais entre os pacientes com e sem refluxo

## **4. ARTIGO**

# Prevalência de Refluxo Gastroesofágico em Pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática

## Resumo

**Objetivos:** Avaliar a prevalência de Refluxo Gastroesofágico (RGE) sua apresentação clínica, e padrões de refluxo e motilidade esofágicas em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). **Métodos:** Foram avaliados prospectivamente 28 pacientes com FPI submetidos a esofagomanometria estacionária, pHmetria de 24 horas, Questionário de Sintomas e Qualidade de Vida em Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), e testes de função pulmonar. **Resultados:** A prevalência de refluxo gastroesofágico ácido anormal foi de 35,7%. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo A (pH metria anormal, N=10), e grupo B (pHmetria normal, N=18). No grupo A, 77,7% apresentavam pelo menos um sintoma típico de refluxo. Refluxo na posição supina, ocorreu em 8 (80,0%) pacientes, 50,0% apresentaram refluxo exclusivamente na posição supina. Esfíncter esofágico inferior hipotônico, hipomotilidade esofágica, ocorreram em 5 (50,0%), e em 7 (70,0%), respectivamente dos pacientes do grupo A, em 7(38,8%) e 10 (55,5%) dos pacientes do grupo B. Não houve diferença significativa entre as características demográficas, funcionais, apresentação clínica e achados manométricos entre os grupos. **Conclusão:** A prevalência de refluxo gastroesofágico nos pacientes com FPI é elevada, porém as características clínicas e funcionais não diferem entre os pacientes com e sem refluxo.

## Introdução:

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença intersticial crônica e progressiva, caracterizada pelo padrão histológico de pneumonia intersticial usual. Estima-se uma incidência em torno de 10,7 casos por 100.000 por ano para homens e 7,4 /100.000 para mulheres, e uma prevalência de até 20,2 casos por 100.000 habitantes<sup>1</sup>.

Na maior parte dos casos, ela evolui para insuficiência respiratória severa e está associada a outras comorbidades. A sobrevida média após o diagnóstico é de aproximadamente 3 anos. Entre as opções terapêuticas disponíveis, nenhuma evidenciou modificar substancialmente a evolução da doença<sup>2,3,4</sup>.

A etiologia da FPI é desconhecida, sendo que várias hipóteses tem sido investigadas. Entre os

os possíveis fatores de risco estão o tabagismo, fatores ambientais, genéticos, infecções virais e aspiração crônica secundária a refluxo gastroesofágico<sup>5,6</sup>.

O refluxo tem sido associado a sintomas respiratórios desde o final do século XIX, quando foram observadas complicações pulmonares em pacientes com dilatação difusa do esôfago<sup>7</sup>. Pearson and Wilson, encontraram um incidência de 4% de fibrose pulmonar de causa desconhecida em uma série de 143 casos de pacientes com acalásia<sup>8</sup>.

Mais recentemente, o interesse na associação entre FPI e RGE foi renovado quando Tobin, demonstrou uma prevalência de 94% de refluxo gastroesofágico na pH metria em 17 pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática, enquanto que dos 8 pacientes do grupo controle (outras doenças pulmonares intersticiais), apenas 4 (50%) apresentavam refluxo<sup>5</sup>. O refluxo era assintomático na maioria dos casos. Seguiram-se outros estudos, a maioria confirmando essa associação, embora não permitindo afirmar uma relação de causalidade<sup>6,9</sup>.

O objetivo deste trabalho é determinar a prevalência de Refluxo Ácido Gastroesofágico em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática em nosso meio, bem como sua apresentação clínica, e os padrões de refluxo e de motilidade esofágica na pH metria esofágica de 24 horas e esofagomanometria. Também procuramos comparar as características clínicas de pacientes com FPI com e sem RGE.

### **Métodos:**

Foi realizado um estudo transversal prospectivo avaliando pacientes oriundos dos Ambulatório de Doenças Intersticiais da Santa Casa de Porto Alegre, do Ambulatório de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre e do Hospital Geral de Porto Alegre. Foram avaliados 34 pacientes que preenchiam os critérios diagnósticos da ATS/ERS<sup>3</sup> para diagnóstico de FPI.

Após a assinatura do termo de Consentimento Informado e Esclarecido, os pacientes

responderam um questionário geral de sintomas respiratórios e digestivos, e o Questionário de Sintomas para DRGE ( Escala de Qualidade de Vida em Doença do Refluxo Gastroesofágico (QSDRGE) de Velanovich modificada e validada no Brasil. Este questionário é constituído por 11 perguntas, 10 delas respondidas de acordo com uma escala de 0 a 5, em que 0 é ausência de sintomas, 1 sintomas sem repercussão no dia a dia do paciente, assim progressivamente até 5, que são sintomas constantes que interferem nas atividades diárias dos pacientes. A pontuação máxima é 55. A última pergunta é a respeito da satisfação do paciente com sua situação atual.<sup>10</sup>

Foram analisadas as provas funcionais dos pacientes, com análise da Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório no Primeiro Segundo (VEF<sub>1</sub>), Relação VEF<sub>1</sub>/CVF, Capacidade Pulmonar Total (CPT), Volume Residual (VR) e difusão de monóxido de carbono corrigida (DLCO). Os testes foram realizados no equipamento Collins GS do Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa, Porto Alegre. Os testes foram realizados de acordo com as normas da SBPT<sup>11</sup>.

A esofagomanometria foi realizada com sistema de manometria estacionária computadorizada composto de: catéter com 4 canais radiais distais e 4 longitudinais distribuídos axialmente, com intervalos de 5cm (*8 channel, adult, standard configuration–Synectics, Suécia*). Utilizou-se sistema de perfusão contínua por bomba pneumohidráulica capilar de baixa complacência conectados a transdutores externos de pressão, e as pressões captadas foram registradas por um polígrafo digital computadorizado (*PC Polygraf HR*) com registro gráfico em tempo real. A análise foi elaborada em software específico (*Polygram, Synectics Medical Suécia*). Todos os procedimentos foram realizados após jejum mínimo de 4 horas. Foram analisados tônus, posição, extensão e relaxamento dos esfíncteres esofagianos inferior (EEI), superior (EES) e no corpo esofágico foi avaliada a morfologia, amplitude e duração das contrações esofágicas geradas pela seqüência de 10 deglutições de 5 ml de água a intervalos de 30 segundos. Os resultados basearam-se nos critérios de normalidade obtidos em nosso laboratório<sup>12</sup>, similares aos da literatura<sup>13</sup>. O comprimento do

esôfago foi definido como a distância entre a borda proximal do EEI e a borda distal do EES. Os critérios para definição dos distúrbios primários e secundários do esôfago foram baseados na literatura <sup>14</sup>.

A pHmetria seguiu-se à Esofagomanometria. Utilizou-se um eletrodo de referência cutâneo externo, integrado a um catéter semidescartável de um ou dois sensores de antimônio (Zinectics Medtronic-EUA e Alacer Biomédica-Brasil), conectados a um gravador portátil computadorizado (*Digitrapper MKIII Synectics, Suécia*), capaz de registrar uma medida de pH a cada 4 segundos, durante 24 horas consecutivas. O eletrodo distal de pHmetria foi posicionado 5 cm acima do limite proximal do EEI, o qual fora localizado previamente por esofagomanometria. Quando utilizado o catéter de dois sensores, a distância entre eles foi de 15 cm. Antes de cada exame, os eletrodos eram calibrados em soluções tampão (Alacer Biomédica, São Paulo-SP) de pH=7 e pH=1. Os pacientes foram orientados a suspender medicamentos antiácidos e procinéticos, 7 dias antes do exame, e apresentarem-se em jejum de 4 horas. Foi fornecido diário para registro dos horários de início e fim das refeições, períodos em decúbito e eventuais sintomas. Após 24 h os pacientes retornavam para remoção do catéter, análise dos registros (*Esophogram, Synectics Medical-Suécia*) e emissão de laudo gráfico e descritivo com as conclusões do exame. A análise baseou-se na tabela e escore de Johnson e DeMeester <sup>15,16</sup>. Foram considerados anormais os exames com escore de DeMeester acima de 14,7.

Foi realizada uma análise comparativa entre os pacientes com pH metria positiva para refluxo e pH metria normal, sendo verificadas as principais características clínicas da população estudada. O testes qui-quadrado e o t de student foram utilizados.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e recebeu parecer favorável.

## Resultados:

Foram avaliados 34 pacientes com diagnóstico de FPI. Deste total, 6 pacientes foram excluídos, 1 por apresentar neoplasia pulmonar concomitante, 1 por ter sido submetido previamente a reparo de hérnia de hiato, 2 pacientes foram a óbito antes de completarem o estudo, 1 paciente decidiu se retirar do estudo, e outro não foi encontrado, sendo que 28 completaram a avaliação. Destes, 17(60,3%) apresentavam confirmação histológica de UIP através de biópsia pulmonar cirúrgica a céu aberto. A média de idade de 65,1 anos (49 a 80anos), sendo que 15 (53,6%) pacientes eram do sexo masculino . A média do tempo de sintomas atribuídos a fibrose pulmonar foi de 3,2 anos. A maioria eram ex-tabagistas (57,1%) e com média do IMC de 28,6kg/m<sup>2</sup>.

A pH metria esofágica de 24 horas foi positiva, ou seja, demonstrou refluxo gastroesofágico ácido patológico 10 pacientes ( 35,7%). As características clínicas do grupo estudado estão na Tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas dos pacientes com FPI

Pacientes (n)	28
Idade, anos (DP)	65,1 (10,0)
Sexo masculino, n (%)	15 (53,6%)
Tempo de sintomas, anos (DP)	3,0 (2,0)
IMC (kg/m <sub>2</sub> )	28,6(5,0)
Tabagismo, n (%)	0
tabagistas ativos	16 (57,1%)
ex-tabagistas	12 (42,9%)
Método diagnóstico, n (%)	11 (39,3%)
com biópsia	17 (60,7%)
sem biópsia	
Tratamento FPI, n (%)	19 (67,8%)
prednisona e / ou imunossuppressores	9 (32,2%)
sem tratamento	
Tratamento c/ inibidores de bomba de prótons	8 (28,6%)
Provas de função pulmonar, % prev (DP)	
VEF <sub>1</sub>	70,7 (16,0)
CVF	66,6 (16,0)
CPT	64,9 (16,0)
VR	66,2 (29,0)
D <sub>L</sub> CO	44,5 (22,0)
pH metria esofágica positiva, n (%)	10 (35,7%)

\* DP: desvio padrão, VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo, CVF: capacidade pulmonar forçada, CPT: capacidade pulmonar total, DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono

Os pacientes foram divididos em 2 grupos conforme o resultado da pH metria: pH metria positiva para refluxo ácido patológico (grupo A) e pH metria normal (grupo B).

No grupo A, a idade média foi de 63,4 anos, e com 2,8 anos de sintomas, com 60,0 % dos pacientes do sexo masculino. A maioria realizava algum tipo de tratamento para FIP (70,0 %) e 40,0% utilizavam bloqueador de bomba de prótons. A difusão média foi de 43,3% do previsto. A maioria dos pacientes (77,7%) apresentava pelo menos 1 sintoma típico de DRGE, e 66,6% apresentavam tosse. O QSDRGE foi respondido por 8 pacientes, 2 não responderam ao QSDRGE. A qualidade de vida dos pacientes desse grupo e foi comprometida moderadamente pelo refluxo, com média de pontuação de 17,3 .

No grupo B, a idade média foi de 66,0 anos, 50,0% do sexo masculino, com média de 3,2 anos de sintomas, 66,6% eram ex-tabagistas. A maioria usava algum tratamento, mais frequentemente prednisona isolada ou em associação com um imunossupressor. Quatro (22,2%) usavam bloqueador de bomba de prótons. A média da difusão foi de 44,8% do previsto. Mesmo com a pH metria negativa, 6 (33,3%) pacientes desse grupo apresentavam pelo menos 1 sintoma típico de refluxo. A tosse era um sintoma importante em 15 (83,3%) dos pacientes do grupo B. A média do escore do QSDRGE foi de 7,8.

Comparando as características demográficas, funcionais, questionário geral de sintomas e QSDRGE não houve diferenças significativa ( Tabelas 2 e 3 e Figura 1 ).



Tabela 2: Achados demográficas e dos testes de função pulmonar

	Grupo A(n=10)	Grupo B (n=18)	p
Idade média - anos (DP)	63,4 (7,0)	66,0(8,2)	0,423
Sexo masculino, n (%)	6 (60,0%)	9(50,0%)	0,910
Tempo de sintomas, anos ( DP)	2,8 (2,7)	3,2(2,8)	0,716
IMC kg/cm <sub>2</sub> ( DP)	29,98 (4,2)	27,79 (4,3)	0,204
Tabagismo, n(%) tabagistas ativos	0	0	
ex-tabagistas	4 (40,0%)	12(66,6%)	0,411
não- tabagistas	6(60,0%)	6(33,3%)	0,333
Método diagnóstico: Sem Biópsia	3(30,0%)	8(44,4%)	0,333
Com Biópsia	7(70,0%)	10(55,5%)	0,729
Provas de Função Pulmonar: % previsto			
VEF <sub>1</sub>	70,96 (13,6)	70,61 (17,0)	0,956
CVF	66,31 (14,9)	66,8 (16,4)	0,938
CPT	61,14 (12,9)	66,47 (17,49)	0,404
VR	70,47(30,7)	57,90(13,6)	0,230
D <sub>L</sub> CO	43,33 (16,9)	44,88 (24,0)	0,860

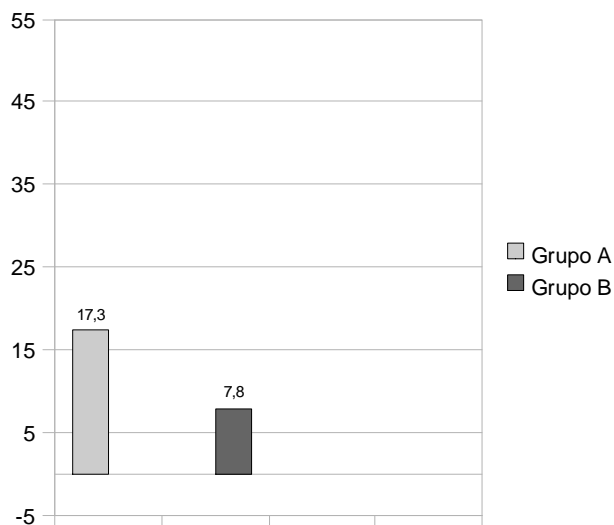
\*Grupo A ( pH metria positiva para RGE ácido patológico) e Grupo B ( pH metria normal), IMC: índice de Massa Corporal, , DP: desvio padrão, VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo, CVF: capacidade pulmonar forçada, CPT: capacidade pulmonar total, DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono

Tabela 3: Questionário geral de sintomas

Sintomas n	Grupo A(n=9)	Grupo B(n=18)	p
Pirose	5(55,5%)	3 (16,6%)	0,101
Pirose noturna	2(22,2%)	2 (11,1%)	0,848
Regurgitação	5(55,5%)	6 (33,3%)	0,488
Regurgitação noturna	2(22,2%)	3 (16,6%)	0,861
Dor epigástrica	1 (11,1%)	4 (22,2%)	0,86
Disfagia	2(22,2%)	1 (5,5%)	0,516
Pelo menos 1 sintoma típico*	7(77,7%)	6 (33,3%)	0,077
Tosse	6(66,6%)	15 (83,3%)	0,623
Tosse noturna	2(22,2%)	8 (44,4%)	0,481
Disfonia	2(22,2%)	1 (5,5%)	0,516
Dor torácica	6 (66,6%)	1 (5,5%)	0,003

\*Sintomas típicos de refluxo gastroesofágico: pirose e regurgitação

Figura 1: Escore de sintomas no QSDRGE . \*  $p=0,076$



Grupo A : pH metria positiva , Grupo B: pH metria normal, QSDRGE: Questionário de Sintomas e Qualidade de Vida na Doença do Refluxo Gastroesofágico

Na manometria esofágica o achado mais freqüente foi hipomotilidade do corpo do esôfago presente em 70,0% dos pacientes, seguida da hipotonia do EEI, presente em 50,0% dos pacientes dos pacientes do grupo A. No grupo B, a hipomotilidade do corpo do esôfago ocorreu em 55,5% dos pacientes, e a hipotonia do EEI em 38,8% .

Na pH metria esofágica de 24 horas, 8(80,0%) dos pacientes do grupo A apresentavam refluxo em posição supina, em 3 (30,0%) o refluxo ocorria exclusivamente na posição supina. Houve diferença significativa entre os grupos A e B no % de tempo em posição ortostática com  $\text{pH} < 4$ , número de episódios de refluxo, nº de episódios maiores que 5 minutos. Os demais achados da pH metria esofágica estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Achados na Esofagomanometria e pH metria esofágica.

	Normal	Grupo A (n=10)	Grupo B (n=18)	
Esofagomanometria				
Hipotonia do EEI	-	5 (50,0%)	7(38,8%)	0,860
Hipomotilidade do corpo do esôfago	-	7 (70,0%)	10(55,5%)	0,729
Hipotonia do EES	-	2 (20,0%)	5 (27,7%)	1,000
Tônus EEI - média (DP)	14-40mmHg	14,7 (6,0)	17,22 (7,3)	0,360
Tônus EES - média (DP)	40-180mmHg	77,8 (35,2)	63,4 (32,3)	0,281
pH metria de 24 horas -				
		média (DP)	média (DP)	
% tempo total do estudo pH<4	Normal<4,2%	11,3 (6,3)	1,19 (1,2)	0,051
% tempo posição ortostática pH <4	normal<6,3%	10,6 (4,7)	2,02 (2,0)	0,041
% tempo posição supina pH<4	normal<1,5%	14,7 (18,7)	0,11 (0,3)	0,150
nº de episódios de refluxo	normal<50	126,3 (57,7)	30,2 (26,7)	0,047
Nº de episódios >5min	normal<3	5,6 (3,2)	0,3 (0,6)	0,049
Episódio mais longo – min (DP)	<9,2	18,2 (12,9)	2,6 (4,3)	0,067
Escore de De Meester	<15	46,7(30,3)	5,2 (4,3)	0,083

\*EEI: esfíncter esofágico inferior; EES: esfíncter esofágico superior

## Discussão:

A prevalência de refluxo tem se mostrado elevada em vários estudos na população geral. Estudos de base populacional de grande tamanho amostral indicam prevalência de 10 a 20% no mundo ocidental e 5% no oriente<sup>18</sup>. Nos EUA foi demonstrado que 18% de uma população aparentemente saudável apresentava pirose, o sintoma típico da doença, pelo menos uma vez por semana<sup>19</sup>. No Brasil, em enquete nacional realizada em 22 cidades brasileiras, foi detectada pirose 1 ou mais vezes por semana em 11,3% entre 13000 indivíduos<sup>20</sup>. Em Pelotas, RS, Brasil, a prevalência de pirose pelo menos uma vez por semana foi de 18,2%<sup>21</sup>.

O refluxo tem sido implicado na patogênese de muitas doenças pulmonares, e evidências de seu envolvimento na asma, tosse crônica, pneumonia, e apnéia obstrutiva do sono tem sido

publicadas<sup>22,23</sup>. Na asma o refluxo é freqüentemente encontrado, com uma prevalência que varia de 34 a 89% e entre as causas de tosse refluxo é a terceira maior, com uma prevalência de 10 a 25 %<sup>24</sup>. Outros autores propuseram incluir entre as pneumonias intersticiais um novo padrão histológico associado a refluxo, a fibrose centrilobular<sup>25</sup>.

Diferentemente da asma ou tosse crônica, em que o mecanismo reflexo vagal esôfago-brônquico é o mais aceito, na fibrose, a micro-aspiração por longo tempo de conteúdo gástrico é suspeita de ser o fator desencadeante do processo reparador e fibrosante<sup>26</sup>. Em modelos animais e humanos, a fibrose pulmonar pode ocorrer após a aspiração de conteúdo gástrico<sup>5,6,9</sup>. Pearson e Wilson, ao revisar 143 casos de hérnia de hiato e refluxo, encontraram uma incidência de 4% de pacientes com sintomas pulmonares e achados radiológicos de fibrose pulmonar crônica<sup>8</sup>.

No presente estudo a prevalência de refluxo gastroesofágico foi 35,7 %, e 77,7% dos pacientes apresentava pelo menos 1 sintoma típico de refluxo. Embora a prevalência encontrada tenha sido elevada em relação a população geral, a maioria dos estudos realizados utilizando pH metria esofágica para o diagnóstico de refluxo em FIP encontrou prevalências maiores. A pH metria é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de refluxo, apresentando uma sensibilidade e especificidade de 96%<sup>27</sup>.

No estudo de Tobin e cols<sup>5</sup>, entre os 17 pacientes com FIP, 16 (94%) apresentaram pH metria anormal, 11 (64%) com refluxo no eletrodo distal e proximal, e 4 (23%) com refluxo somente no eletrodo distal e 1 com refluxo somente proximal. No grupo controle com 8 pacientes com outras doenças intersticiais pulmonares 50% apresentam refluxo. A maioria dos pacientes não apresentava sintomas de refluxo. Nesse estudo, com apenas 17 pacientes com FPI podemos destacar que a técnica utilizada para realizar a pH metria não incluiu a prévia localização do esfíncter esofágico inferior por manometria, o que pode ter permitido resultados falso positivos ou negativos. Raghu, em 2006, em um estudo com 65 pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática, encontrou uma prevalência de 76% de refluxo no eletrodo distal e 63% no proximal. Somente 47% dos pacientes

com FPI tinham sintomas clássicos de refluxo, mas 78% apresentava pelo menos 1 sintoma sugestivo de DRGE. Não houve correlação entre a severidade da FIP e a severidade do refluxo. O tônus do EEI, extensão e relaxamento estavam dentro do limite normal, e a maioria dos pacientes tinha atividade peristáltica normal<sup>6</sup>. Outros autores, encontraram prevalência 24 % de refluxo gastroesofágico em um grupo 55 pacientes com doença pulmonar avançada candidatos a transplante, e entre os pacientes com fibrose pulmonar a prevalência foi de 12%<sup>28</sup>.

A Fibrose Pulmonar Idiopática, Padrão Usual é uma doença incomum, com baixa sobrevida após o diagnóstico e encontramos na literatura poucos estudos com número maior de pacientes e com biópsia a céu aberto na maioria dos pacientes. No presente estudo, o diagnóstico foi realizado com segurança, todos os pacientes tiveram uma revisão completa da história clínica e exames diagnósticos, e a maioria dos pacientes tinha biópsia a céu aberto. Entre os que não tinham biópsia, foram seguidos os critérios da ATS, que tem 96% de especificidade<sup>3</sup>. Todos pacientes foram submetidos a manometria esofágica para localização do esfíncter esofágico inferior e adequado posicionamento do eletrodo, além de avaliar o perfil motor do esôfago.

Na maioria dos estudos em pacientes com IPF, os sintomas não foram capazes de distinguir os pacientes com e sem refluxo, pois aproximadamente a metade dos pacientes não apresentava sintomas típicos de refluxo, pirose e regurgitação<sup>5-7, 9, 28, 29</sup>. Em nosso estudo, pelo menos 77% dos pacientes com refluxo apresentava pelo menos 1 sintoma típico (pirose ou regurgitação). A tosse é o sintoma respiratório extra-esofágico de refluxo mais comum<sup>19</sup> e estava presente na maioria dos pacientes com e sem refluxo. No contexto da FIP é praticamente impossível diferenciar se a tosse é devida a doença pulmonar ou se é causada ou exacerbada pelo refluxo. A tosse também pode desencadear refluxo pelo aumento da pressão intra-abdominal, levando a um ciclo tosse - refluxo - tosse<sup>24</sup>. Alguns pacientes no grupo B(pH metria normal), apresentavam sintomas de refluxo, mas com impacto pequeno na Escala de Qualidade de vida, o QSDRGE. Não foi realizada investigação complementar para estabelecer o diagnóstico responsável por esses sintomas. No diagnóstico

diferencial de DRGE podemos relacionar doença péptica, dispepsia funcional, colelitíase, cardiopatia isquêmica, acalasia e outros<sup>27</sup>.

A hipomotilidade do corpo do esôfago foi a anormalidade mais comum na esofagomanometria, seguida da hipotonia do EEI. Esses achados já são reconhecidos como as alterações mais frequentemente encontradas em refluxo associado a sintomas respiratórios e a motilidade esofágica ineficaz é um dos fatores que dificulta o clareamento ácido, um dos mecanismos necessários para o desenvolvimento de refluxo<sup>19</sup>. Segundo Patti e cols, pacientes com IPF tipicamente apresentam um EEI hipotônico e uma peristalse esofágica fraca e uma desordem motora pan-esofágica é freqüentemente a causa da extensão proximal do conteúdo gástrico e sintomas respiratórios<sup>9</sup>. Em nosso estudo, mesmo os pacientes do grupo B, sem refluxo, apresentavam hipomotilidade em 55,5% e hipotonia do EEI em 38,8%. Fortunato, avaliando pacientes com doença pulmonar avançada candidatos a transplante pulmonar, encontrou uma prevalência de 76% de manometria anormal, e 35% de hipotonia do EEI entre os pacientes com fibrose<sup>29</sup>. Porém no estudo de Raghu em 2006, a motilidade esofágica e o tônus do EEI estavam normais na maioria dos 65 pacientes com FIP<sup>6</sup>.

Os pacientes foram avaliados em momentos diferentes da história natural da doença, sendo que o tempo de diagnóstico da doença foi em média 3 anos. Alguns autores consideram a hipótese de que pacientes com doença mais grave, ou mais tempo de diagnóstico, teriam uma prevalência maior de refluxo, devido à maiores alterações da mecânica pulmonar associadas com a fibrose pulmonar avançada. A diminuição da complacência pulmonar pode resultar num aumento da pressão negativa intrapleural durante a inspiração, e possivelmente numa variação exagerada da pressão pleural. Já que a pressão pleural é transmitida diretamente para o esôfago, essas alterações fisiológicas podem contribuir para disfunção esofágica ou do Esfíncter Esofágico Inferior<sup>6</sup>.

Se considerarmos a hipótese de que as anormalidades da motilidade esofágica e o refluxo resultam das modificações da mecânica pulmonar devidas à doença pulmonar, seria esperado que

pacientes com doença mais grave tivessem mais frequentemente refluxo. Não houve diferença significativa entre a função pulmonar entre os dois grupos.

Refluxo noturno (na posição supina) foi comum, presente em 80% dos 10 pacientes com refluxo. O mesmo foi encontrado por outros autores <sup>5, 9</sup>. O refluxo noturno é particularmente preocupante, pois nessas circunstâncias o conteúdo gástrico que reflui é clareado lentamente, não há a contribuição da força da gravidade para o clareamento, as deglutições são menos freqüentes, a produção de saliva é baixa. Além disso o tônus basal do Esfíncter Esofágico Superior e o reflexo de defesa da tosse estão diminuídos, permitindo que o ácido gástrico reflua mais livremente, sugerindo um possível mecanismos fisiopatológico para IPF<sup>5</sup>.

Em 2006, foi publicada por Raghu e cols uma série de 4 casos de pacientes com IPF tratados exclusivamente com terapia anti-refluxo. Houve estabilização ou melhora nas provas de função pulmonar com o tratamento adequado do refluxo, nenhum apresentou exacerbação no período de acompanhamento<sup>30</sup>

Podemos concluir que a prevalência de Refluxo Gastroesofágico ácido na pH metria esofágica foi elevada, porém menor do que observado em estudos anteriores. Não houve diferença clínica, funcional ou manométrica significativa entre o grupo com e sem RGE. As alterações da motilidade esofágica e do tônus basal do Esfíncter Esofágico Inferior foram freqüentes principalmente nos pacientes com pH metria anormal. Apesar da prevalência de DRGE encontrada, a natureza desta associação não pode ser estabelecida. São necessários novos estudos em nosso meio com maior número de pacientes para confirmar a prevalência encontrada, e principalmente estudos duplo-cegos, com tratamento adequado com inibidores de bomba de prótons, controlados por placebo, para avaliar se haverá modificação da história natural da doença.

## Referências:

1. International Consensus Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646 – 64.
2. Rubin AS , Moreira JS, Porto NS, Irion KL, Moreira RF, Scheidt B. Fatores Prognósticos em Fibrose Pulmonar Idiopática. *J Pneumologia* 2000; 26:
3. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165: 277-304
4. Verma S, Shitsky AS. Idiopathic Pulmonary Fibrosis- New insights. *NEJM* 2007 356:1370-1372.
5. Tobin RW, Pope II CE, PellegriniI CA, Emond JM, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonaty fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1804 – 08.
6. Raghu G, Freudemberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J et al. High prevalence f abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27:136-142.
7. Kennedy JH. 'Silent' Gastroesophagel Reflux: An Important but Little Known Cause of Pulmonary Complications. *Diseases of the Chest* 1962;42(1): 42-45
8. Person JEG, et al. Diffuse pulmonary fibrosis and hiatus hérnia. *Thorax* 1971, 26: 300-305.
9. Patti MG, Tedesco P, Golden J, Hays S, Hoopes C, Meneghetti A et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: How often is it Really Idiopathic? *J Gastroentesr Surg* 2005; 9: 1053- 1058
10. Fornari F. Motilidade Esofágica Ineficaz- Impacto na doença do refluxo gastroesofágico medido pela escala de qualidade de vida de Velanovich modificada e validada no Brasil 2001. Dissertação (Mestrado em Gastroenterologia), PPGMG, FAMED, UFRGS, Porto Alegre,2001



11. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. J Pneumol – Volume 28 – Suplemento 3 – Out 2002
12. Barros IJ, Felicetti JC, Camargo JJP, Cardoso PFG. Parâmetros de normalidade para esofagomanometria. J Pneumol. 1995;21:s19
13. Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blackwell JN, Nelson JL 3rd, Castell JA et al. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. Dig Dis Sci. 1987;32:583-92
14. Nasi R, Michelson N. Manometria e pHmetria esofágicas. São Paulo: Roca; 2001
15. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol. 1974;62:325-332)
16. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. J Clin Gastroenterol. 1986;8 Suppl 1:52-8
17. Callegari-Jacques SM. Bioestatística: Princípios e Aplicações. Porto Alegre, Artmed Editora AS, 2003.
18. Barros SGS. Doença do Refluxo Gastroesofágico- prevalência, fatores de risco e desafios... Arq Gastroenterol 2005; 42(2):71
19. Agüero GC, Lemme EMO, Alvariz A, Carvalho BB, Schechter RB, Abrahão Jr L. Prevalência de Queixas Supra-Esofágicas em Pacientes com Doenças do Refluxo Erosiva e Não-Erosiva. Arq Gastroenterol 2007; 44: 39-43
20. Moraes-Filho JPP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. Arq Gastroenterol. 2005; 42(2):122-7
21. Nader F, Costa JSD, Nader GA, Motta GLCL. Prevalência de pirose em Pelotas, RS, Brasil: estudo de base populacional. Arq Gastroenterol 2003; 40(1): 31-34
22. Palombini BC, Villanova CAC, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stoltz DP, Palombini CO. A

- Pathogenic Triad in Chronic Cough: Asthma, Postnasal Drip Syndrome and Gastroesophageal Reflux Disease. *Chest* 1999;116: 279- 284.
23. Santos LH, Ribeiro IOS, Sánchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PFGC. Avaliação da resposta de pacientes asmáticos com refluxo gastroesofágico após terapia com pantoprazol: estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e placebo-controlado. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2): 119-127
24. Richter JE. Review article: extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 1): 70 – 80
25. Carvalho MEP, Capelozzi VL, Deheinzelin D, Kairalla RA, Amato MBR, Carvalho CRR. Is Chronic Aspiration of Gastric Content a different Entity From IPF? In: *ATS/ALA International Conference American Thoracic Society Chicago, 1998, Chicago. Am J. Respir. Crit. Care Medicine, 1998. v. 157. p. A70. .*
26. Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001, 111 Suppl 8A: 41 S - 44 S.
27. Streets CG, Demeester TR. Ambulatory 24- hour Esophageal pH Monitoring- Why, When, and What to Do. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(1):14-22
28. Fortunato GA, Machado MM, Andrade CF, Felicetti, Camargo JJP, Cardoso PFG. Prevalência de refluxo gastroesofágico em pacientes com doença pulmonar avançada candidatos a transplante pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(10): 772-778
29. Sweet MP, Herbella FAM, Leard L, Hoopes C, Golden J, Hays S, Patti MG. The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patients awaiting lung transplantation. *Ann Surg* 2006; 244: 491- 497
30. Raghu G, Yang STY, Spada C, Hayes J, PellegriniCA. Sole Treatment of Acid Gastroesophageal Reflux in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Case Series. *Chest* 2006;129 (3): 794-800

**ARTIGO**

Versão em Inglês

## **Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis**

### **Abstract**

**Objectives:** To evaluate the prevalence of gastroesophageal reflux (GER), the clinical presentation and the manometric and reflux profiles in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). **Methods:** We prospectively evaluated 28 patients with IPF that were submitted to esophageal stationary manometry and 24 hours pH study, and the Survey of Symptoms and Quality of Life in GERD. Pulmonary function tests were evaluated. **Results:** The prevalence of abnormal acid GER pathological found was 35.7%. Patients were divided into 2 groups: group A (abnormal pH study, n=10) and group B (normal pH study, n=18). In group A 77,7% had at least one typical symptom of reflux and occurred in supine position in 8 (80,0%) patients, and 5(50,0%) of them had reflux exclusively in the supine position. Hypotonic lower esophageal sphincter, hypomotility of the esophagus was found in 5 (50,0%) and 7 (70,0%), respectively, of patients in group A, in 7 (38.8%) and 10 (55,5 %) of patients in group B (N=18). There was no statistical difference between the demographic, clinical presentation, lung function, and manometric findings between groups. **Conclusion:** The prevalence of gastroesophageal reflux is high among IPF patients, but clinical characteristics did not differ between patients with and without reflux..

### **Introduction:**

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a chronic and progressive interstitial disease, characterized by histologic pattern of usual interstitial pneumonia. It is estimated an incidence of around 10.7 cases per 100,000 per year for men and 7.4 / 100,000 for women, and a prevalence of up to 20.2 cases per 100,000 habitantes<sup>1</sup>.

In most cases it progresses to severe respiratory failure and is associated comorbidities. The average survival after diagnosis is approximately 3 years. Among the treatment options available, none showed substantially modify the evolution of the disease.<sup>2, 3,4</sup>.

The etiology of IPF is unknown, and several hypotheses have been investigated. Among the possible risk factors are smoking, environmental factors, genetic, viral infections and chronic aspiration secondary to gastroesophageal reflux <sup>5, 6</sup>.

The reflux has been associated with respiratory symptoms since the late nineteenth century, when pulmonary complications were observed in patients with diffuse dilatation of esôfago<sup>7</sup>. Pearson and Wilson found a 4% incidence of pulmonary fibrosis of unknown cause in a series of 143 cases of patients with achalasia <sup>8</sup>.

More recently, interest in the association between IPF and GERD was renewed when Tobin showed a 94% prevalence of gastroesophageal reflux in pH measurements in 17 patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, whereas the 8 patients in the control group (other interstitial lung diseases) only 4 (50%) had reflux<sup>5</sup>. The reflux was asymptomatic in most cases. This was followed by other studies, mostly confirming this association, while not allowing a causal claim <sup>6,9</sup>.

The objective of this study was to determine the prevalence of Gastroesophageal Reflux Acid in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in our midst, as well as its clinical presentation, and patterns of reflux and esophageal motility in the esophageal pH measurement in 24 hours and esophageal manometry. We also seek to compare the clinical characteristics of IPF patients with and without GERD.

#### Methods:

We conducted a prospective cross-sectional study evaluating patients from the Clinic of Interstitial Diseases, Santa Casa de Porto Alegre, the Lung Transplant Clinic of Santa Casa de Porto Alegre and the General Hospital of Porto Alegre. We evaluated 34 patients who met the diagnostic criteria of the ATS / ERS <sup>3</sup> for diagnosis of IPF.

After signing an informed consent, patients completed a questionnaire overall digestive and respiratory symptoms, and the Questionnaire for GERD Symptoms (Scale of Quality of Life in Gastroesophageal Reflux Disease (QSDRGE) of Velanovich modified and validated in Brazil . This consists of 11 questions, of which 10 answered in accordance with a scale of 0 to 5 where 0 is no symptoms, 1 symptoms without impact on daily life of the patient, thus progressively until 5, which is constant symptoms that interfere with daily activities of patients. Maximum score is 55. A final

question is regarding patient satisfaction with their current situation<sup>10</sup>.

We analyzed the functional tests of patients with analysis of Forced Vital Capacity (FVC), Expiratory Volume in the first second (FEV1), FEV1/FVC ratio, Total Lung Capacity (TLC), residual volume (RV) and diffusion of carbon monoxide (DLCO). The tests were performed on the equipment GS Collins Pulmonary Function Laboratory of Pereira Filho, Santa Casa, Porto Alegre. The tests were performed according to the standards of the BTS<sup>11</sup>.

The manometry was performed with stationary manometry computerized system comprising: catheter with four radial channels distal and fourth longitudinal axially distributed with intervals of 5cm (eight channel, adult, standard configuration-Synectics, Sweden). Was used for continuous infusion pump pneumohydraulic low compliance capillary connected to external pressure transducers, and pressures were recorded captured by a digital computerized polygraph (PC Polygraf HR) with graphic recording in real time. The analysis was performed using specific software (Polygram, Synectics Medical Sweden). All procedures were performed after fasting for at least 4 hours. We analyzed tone, position, extension and relaxation of the lower esophageal sphincter (LES), upper (UES) and esophageal body was assessed morphology, amplitude and duration of esophageal contractions generated by the sequence of 10 swallows of 5 ml of water at intervals 30 segundos. The results based on the criteria of normality obtained in our laboratory<sup>12</sup>, similar to the literature<sup>13</sup>. The length of the esophagus was defined as the distance between the proximal border of the LES and the distal edge of the UES. The criteria for defining the primary and secondary disorders of the esophagus were based on literature<sup>14</sup>.

The pH study followed the Esophageal manometry. We used a skin external reference electrode, integrated with a catheter of one or two antimony sensors (Medtronic-Zinectics Alacer Biomedical, USA and Brazil), connected to a portable computer (Digitrapper MKIII Synectics, Sweden), capable of register a pH measurement every 4 seconds for 24 hours straight. The distal pH electrode was placed 5 cm above the proximal limit of the LES which had been previously located

by manometry. When using the catheter of two sensors, the distance between them was 15 cm. Before each test, the electrodes were calibrated in buffer solutions (Alacer Biomedical, São Paulo-SP) pH = 7 and pH = 1. Patients were instructed to discontinue antacids and prokinetics, 7 days before the exam, and submit themselves to fast for 4 hours. Was provided daily to record the start and end of meals, periods decubitus and possible symptoms. After 24 hours, the patients returned for removal of the catheter, analysis of records (Esophogram, Synectics Medical, Sweden) and issuance of graphic and descriptive report with the conclusions of the examination. The analysis was based on the table and score of Johnson and DeMeester<sup>15,16</sup>. Were considered abnormal examinations with DeMeester score above 14.7.

We performed a comparative analysis between patients with positive reflux pH measurement and pH measurement standard, and checked the main clinical characteristics of the study population. The chi-square and t-student were used.

The research project was submitted to the Ethics in Research Committee and received assent.

### **Results:**

We evaluated 34 patients with IPF. Of this total, 6 patients were excluded, 1 for presenting concomitant lung cancer, 1 have been previously submitted by the hiatal hernia repair, 2 patients died before completing the study, 1 patient decided to withdraw from the study, and other was not found anymore, of which 28 completed the evaluation. Of these, 17 (60.3%) had histological confirmation of UIP by surgical lung biopsy open. The mean age was 65.1 years (49 to 80anos), and 15 (53.6%) patients were male. The mean duration of symptoms attributed to pulmonary fibrosis was 3.2 years. Most were former smokers (57.1%) and mean BMI of 28.6 kg/m<sup>2</sup>.

The 24h pH esophageal measurements 24 hours was positive or showed pathological gastroesophageal acid reflux in 10 (35.7%) patients. The clinical characteristics of the study group are shown in Table 1.

Table 1: Demographic characteristics of patients with IPF

Pacients (n)	28
Age, years (SD)	65,1 (10,0)
Male, n (%)	15 (53,6%)
Time of symptoms, years (SD)	3,0 (2,0)
BMI (kg/m <sub>2</sub> )	28,6(5,0)
Smoking status, n ( %)	0
active smokers	0
Former smokers	16 (57,1%)
Nonsmokers	12 (42,9%)
Diagnostic method, n ( %)	11 (39,3%)
biopsy	11 (39,3%)
Without biopsy	17 (60,7%)
IPF Treatment, n ( %)	19 (67,8%)
prednisone and / or imunossupressors	19 (67,8%)
Without treatment	9 (32,2%)
Próton pump inhibitor	8 (28,6%)
Pulmonary function tests, % pred (DP)	
FEV <sub>1</sub>	70,7 (16,0)
FVC	66,6 (16,0)
TPC	64,9 (16,0)
RV	66,2 (29,0)
D <sub>L</sub> CO	44,5 (22,0)
Positive pH study, n (%)	10 (35,7%)

\* SD: standard deviation, FEV1: forced expiratory volume in one second, FVC: forced lung capacity, TLC: total lung capacity, DLCO: diffusing capacity for carbon monoxide

Patients were divided into 2 groups according to the result of pH measurement: pH measurement positive for acid reflux disease (group A) and pH measurement normal (group B). In group A, the mean age was 63.4 years, with 2.8 years of symptoms, with 60.0% of male patients. Most performed some kind of treatment for FIP (70.0%) and 40.0% used proton pump blocker. The mean diffusing capacity was 43.3% of predicted. Most patients (77.7%) had at least one typical symptom of GERD, and 66.6% had cough. The QSDRGE was answered by 8 patients, 2 did not respond to QSDRGE. The quality of life of patients in this group and was moderately affected by reflux with a mean score of 17.3.

In group B, the mean age was 66.0 years, 50.0% male, with a mean of 3.2 years of symptoms,



66.6% were former smokers. Most any treatment used more often prednisone alone or in combination with an immunosuppressant. Four (22.2%) used proton pump blocker. The mean of diffusing capacity was 44.8% of predicted. Even with the negative pH measurement, 6 (33.3%) patients in this group had at least one typical symptom of reflux. The cough was a major symptom in 15 (83.3%) of patients in group B. The average score was 7.8 QSDRGE.

Comparing the demographic, functional, general questionnaire of symptoms and QSDRGE there was no significant differences (Table 2 and Table 3 and Figure 1).

*Table 2: Demographic findings and pulmonary function tests*

	Group A(n=10)	Group B (n=18)	p
Mean age - years (SD)	63,4 (7,0)	66,0(8,2)	0,423
Male sex, n (%)	6 (60,0%)	9(50,0%)	0,910
Time of symptoms, years ( SD)	2,8 (2,7)	3,2(2,8)	0,716
BMI kg/cm <sub>2</sub> ( SD)	29,98 (4,2)	27,79 (4,3)	0,204
Smoking status, n(%) active smokers	0	0	
Former smokers	4 (40,0%)	12(66,6%)	0,411
Nonsmokers	6(60,0%)	6(33,3%)	0,333
Diagnostic method: biopsy	3(30,0%)	8(44,4%)	0,333
Without biopsy	7(70,0%)	10(55,5%)	0,729
Pulmonary function tests: % of predicted			
FEV <sub>1</sub>	70,96 (13,6)	70,61 (17,0)	0,956
FVC	66,31 (14,9)	66,8 (16,4)	0,938
TPC	61,14 (12,9)	66,47 (17,49)	0,404
RV	70,47(30,7)	57,90(13,6)	0,230
D <sub>L</sub> CO	43,33 (16,9)	44,88 (24,0)	0,860

Group A (positive for pH measurement pathological acid reflux) and Group B (pH measurement normal), BMI: Body Mass, SD: standard deviation, FEV1: forced expiratory volume in one second, FVC: forced lung capacity, TLC : total lung capacity, DLCO: diffusing capacity for carbon monoxide

Table 3: General symptom questionnaire

Symptoms, n	Group A(n=9)	Group B(n=18)	p
Heartburn	5(55,5%)	3 (16,6%)	0,101
Night heartburn	2(22,2%)	2 (11,1%)	0,848
Regurgitation	5(55,5%)	6 (33,3%)	0,488
Night regurgitation	2(22,2%)	3 (16,6%)	0,861
Epigastric pain	1 (11,1%)	4 (22,2%)	0,86
Dysphagia	2(22,2%)	1 (5,5%)	0,516
At least one typical symptom*	7(77,7%)	6 (33,3%)	0,077
Cough	6(66,6%)	15 (83,3%)	0,623
Night cough	2(22,2%)	8 (44,4%)	0,481
Dysphonia	2(22,2%)	1 (5,5%)	0,516
Chest pain	6 (66,6%)	1 (5,5%)	0,003

\*Typical symptoms: heartburn and regurgitation

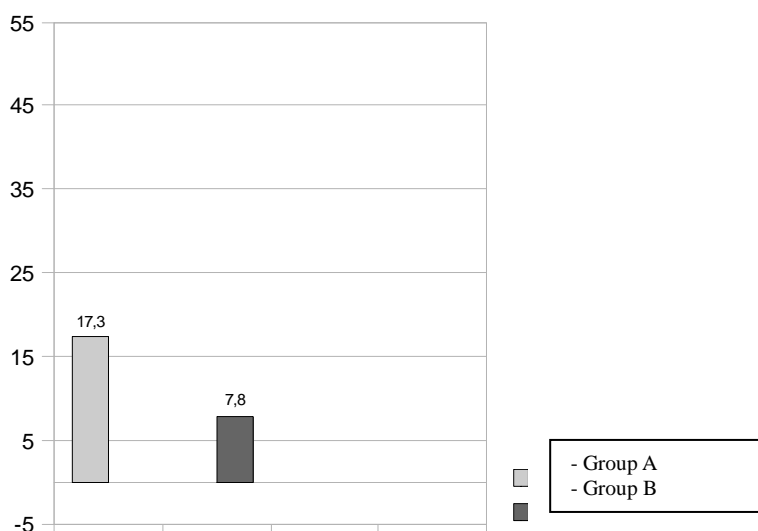


Figure 1: Symptom Score on QSDRGE . \*  $p=0,076$

Group A : Positive pH metry , Group B: normal pH metry, QSDRGE: sytmon and quality of life questionnaire on Gastroesophageal reflux disease.

Hipomotility of the esophageal body was the most frequent manometric finding, present in 70.0% of patients, followed by LES hypotonia, present in 50.0% of patients of group A. In group B,

hypomotility of the esophageal body occurred in 55.5% of patients, and hypotonia of the LES in 38.8%.

Evaluating the 24 pH study, 8 (80.0%) patients in group A had supine reflux, and in 3 (30.0%) of them reflux occurred only in supine position. Significant difference between groups A and B was found percent of time standing erect with pH <4, number of reflux episodes, number of episodes greater than 5 minutes. The other findings of esophageal pH measurement are described in Table 4.

Table 4: Manometry and pHmetry findings.

	Normal range	Group A (n=10)	Group B (n=18)	
<b>Esophageal Manometry</b>				
Hipotony of LES	-	5 (50,0%)	7(38,8%)	0,860
Hipomotility of esophageal body	-	7 (70,0%)	10(55,5%)	0,729
Hipotony of UES	-	2 (20,0%)	5 (27,7%)	1,000
LES tone - Mean (SD)	14-40mmHg	14,7 (6,0)	17,22 (7,3)	0,360
UES tone - Mean (SD)	40-180mmHg	77,8 (35,2)	63,4 (32,3)	0,281
<b>24H pH study</b>		mean (SD)	mean (SD)	
% time with pH<4	1<4,2%	11,3 (6,3)	1,19 (1,2)	0,051
% time in ortostatic position pH <4	<6,3%	10,6 (4,7)	2,02 (2,0)	0,041
% time in supine position pH<4	<1,5%	14,7 (18,7)	0,11 (0,3)	0,150
Reflux episodes (n)	<50	126,3 (57,7)	30,2 (26,7)	0,047
Episodes lasting >5min	<3	5,6 (3,2)	0,3 (0,6)	0,049
Longest episode - min (SD)	<9,2	18,2 (12,9)	2,6 (4,3)	0,067
De Meester Score	<15	46,7(30,3)	5,2 (4,3)	0,083

\*LES :lower esophageal sphincter; UES: upper esophageal sphincter; SD: standard deviation

## Discussion:

The prevalence of reflux has been shown to be high in several studies in the general population. Population-based studies of large sample size indicate a prevalence of 10 to 20% in the Western world and 5% in the East<sup>18</sup>. In the U.S. it was shown that 18% of an apparently healthy population had heartburn, the typical symptom of the disease, at least once a week<sup>19</sup>. In Brazil, a national survey conducted in 22 Brazilian cities, heartburn was detected one or more times per week on 11.3% from 13000 individuals<sup>20</sup>. In Pelotas, RS, Brazil, the prevalence of heartburn at least

once per week was 18.2% <sup>21</sup>.

The reflux has been implicated in the pathogenesis of many lung diseases, and evidence of their involvement in asthma, chronic cough, pneumonia, and obstructive sleep apnea has been published <sup>22,23</sup>. In asthma reflux is often found with a prevalence ranging from 34 to 89% and among the causes of reflux cough is the third largest, with a prevalence of 10 to 25% <sup>24</sup>. Other authors proposed include between interstitial pneumonias a new histological pattern associated with reflux, centrilobular fibrosis <sup>25</sup>.

Unlike asthma or chronic cough, in which the vagal esophageal-bronchial reflex mechanism is the most accepted, in fibrosis, the micro-aspiration of gastric contents over time is suspected to be the triggering factor of the reparative process and fibrosing <sup>26</sup>. In animal models and humans, pulmonary fibrosis can occur after aspiration of gastric contents <sup>5,6,9</sup>. Pearson and Wilson, in reviewing 143 cases of hiatal hernia and reflux, found an incidence of 4% of patients with pulmonary symptoms and radiological findings of chronic pulmonary fibrosis <sup>8</sup>.

In this study the prevalence of GERD was 35.7%, and 77.7% of patients had at least one typical symptom of reflux. Although the prevalence was high compared to the general population, most studies using esophageal pH measurement in the diagnosis of reflux in IPF found higher prevalence. The pH measurement is considered the gold standard for the diagnosis of reflux, with a sensitivity and specificity of 96% <sup>27</sup>.

In the study by Tobin et al <sup>5</sup>, among 17 patients with IPF, 16 (94%) had abnormal pH monitoring, 11 (64%) with reflux in the distal and proximal electrode, and 4 (23%) with reflux only in the distal electrode and 1 with only proximal reflux. In the control group of 8 patients with other interstitial lung disease 50% had reflux. Most patients had no symptoms of reflux. In this study, with only 17 patients with IPF, we can emphasize that the technique used to perform pH measurements did not include the prior location of the lower esophageal sphincter by manometry, which may have allowed false positives or negatives results. Raghu, in 2006, in a study of 65

patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, found a 76% prevalence of reflux in the distal electrode and 63% in the proximal. Only 47% of IPF patients had classic symptoms of reflux, but 78% had at least one symptom suggestive of GERD. There was no correlation between the severity of IPF and severity of reflux. The tone of the LES, extension and relaxation were within normal limits, and most patients had normal peristaltic activity<sup>6</sup>. Other authors found a 24% prevalence of gastroesophageal reflux in a group of 55 patients with advanced lung disease, transplant candidates, and among patients with pulmonary fibrosis prevalence was 12%<sup>28</sup>.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Usual Standard is an uncommon disease with low survival after diagnosis and found literature few studies with more patients and open biopsy in most patients. In this study, the diagnosis was made safely, all patients had a complete review of the clinical history and diagnostic tests, and most patients had open biopsy. Among those who had no biopsy, we followed the ATS criteria, which has 96% specificity<sup>3</sup>. All patients underwent esophageal manometry to locate the lower esophageal sphincter and proper placement of the electrode, and to evaluate the esophageal motor profile.

In most studies in patients with IPF, the symptoms were not able to distinguish between patients with and without reflux, because approximately half of the patients did not have typical symptoms of reflux, heartburn and regurgitation<sup>5-7, 9, 28, 29</sup>. In our study, at least 77% of reflux patients had at least one typical symptom (heartburn or regurgitation). The respiratory symptom is cough extra-esophageal reflux common 19 and was present in most patients with and without reflux. In the context of IPF is practically impossible to distinguish whether it is due to coughing or lung disease is caused or exacerbated by reflux. Coughing can also trigger reflux by increased intra-abdominal pressure, leading to a cough - reflux – cough cycle<sup>24</sup>. Some patients in group B (pH measurement normal), had symptoms of reflux, but with little impact on the scale of quality of life, QSDRGE. No further investigation was performed to establish the diagnosis responsible for these symptoms. The differential diagnosis of GERD can relate peptic disease, functional dyspepsia,

cholelithiasis, ischemic heart disease, achalasia and others <sup>27</sup>.

The hypomotility of the esophageal body was the most common abnormality in esophageal manometry followed by LES hypotonia. These findings are already recognized as the most frequent findings in reflux associated with respiratory symptoms and ineffective esophageal motility is one of the factors impeding the acid whitening, one of the mechanisms necessary for the development of reflux <sup>19</sup>. According to Patti et al, patients with IPF typically feature a hypotonic LES and a weak esophageal peristalsis and a pan-esophageal motor disorder is frequently the cause of proximal extension of gastric contents and respiratory symptoms <sup>9</sup>. In our study, even patients in group B, without reflux had hypomotility in 55.5% and hypotony of the LES in 38.8%. Fortunato, evaluating patients with advanced lung disease candidates for lung transplantation, found a 76% prevalence of abnormal manometry, and 35% of LES hypotony <sup>29</sup>. In the study by Raghu in 2006, esophageal motility and LES tone were normal in the majority of 65 patients with IPF <sup>6</sup>.

Patients were evaluated at different times of the natural history of the disease, and the time of diagnosis was on average 3 years. Some authors consider the hypothesis that patients with more severe disease, or more time of diagnosis, have a higher prevalence of reflux due to major changes in lung mechanics associated with advanced pulmonary fibrosis. The decrease in lung compliance may result in increased negative intrapleural pressure during inspiration, and possibly an exaggerated change in pleural pressure. Since pleural pressure is transmitted directly to the esophagus, these physiological changes may contribute to esophageal dysfunction or Lower Esophageal Sphincter <sup>6</sup>.

If we consider the hypothesis that abnormal motility and esophageal reflux result of changes in pulmonary mechanics due to lung disease, patients would be expected to have more severe disease most often reflux. There was no significant difference between lung function between the two groups.

Nocturnal reflux (supine) was common, present in 80% of 10 patients with reflux. The same

was found by other authors<sup>5,9</sup>. The nocturnal reflux is particularly worrisome because in these circumstances the gastric contents that is cleared slowly ebbs, there is the contribution of gravity to bleaching, are less frequent swallowing, saliva production is low. Besides the basal tone of the Upper Esophageal Sphincter and defense reflex cough are decreased, allowing the stomach acid flowing back more freely, suggesting a possible pathophysiological mechanisms for IPF<sup>5</sup>.

In 2006, was published by Raghu et al a series of 4 cases of patients with IPF treated exclusively with anti-reflux therapy. There was stabilization or improvement in pulmonary function with the proper treatment of reflux, none had exacerbations during follow-up<sup>30</sup>.

We conclude that the prevalence of Gastroesophageal Reflux acid in esophageal pH measurement was high, but lower than that observed in previous studies. There was no difference clinically, significant functional or gauge between the group with and without GERD. Changes in esophageal motility and tone of the basal Lower Esophageal Sphincter were frequent especially in patients with abnormal pH measurement. Despite the prevalence of GERD found, the nature of this association can not be established. Further studies are needed in our country with the largest number of patients to confirm the prevalence and mainly double-blind studies, with appropriate treatment with proton pump inhibitors, placebo-controlled, to assess whether there will modify the natural history of the disease.

#### **References:**

1. International Consensus Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646 – 64.
2. Rubin AS , Moreira JS, Porto NS, Irion KL, Moreira RF, Scheidt B. Fatores Prognósticos em Fibrose Pulmonar Idiopática. *J Pneumologia* 2000; 26:
3. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary

- Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165: 277-304
4. Verma S, Shitsky AS. Idiopathic Pulmonary Fibrosis- New insights. *NEJM* 2007 356:1370-1372.
  5. Tobin RW, Pope II CE, PellegriniI CA, Emond JM, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonaty fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1804 – 08.
  6. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J et al. High prevalence f abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27:136-142.
  7. Kennedy JH. 'Silent' Gastroesophagel Reflux: An Important but Little Known Cause of Pulmonary Complications. *Diseases of the Chest* 1962;42(1): 42-45
  8. Person JEG, et al. Diffuse pulmonary fibrosis and hiatus hérnia. *Thorax* 1971, 26: 300-305.
  9. Patti MG, Tedesco P, Golden J, Hays S, Hoopes C, Meneghetti A et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: How often is it Really Idiopathic? *J Gastroentesr Surg* 2005; 9: 1053- 1058
  10. Fornari F. Motilidade Esofágica Ineficaz- Impacto na doença do refluxo gastroesofágico medido pela escala de qualidade de vida de Velanovich modificada e validada no Brasil 2001. Dissertação (Mestrado em Gastroenterologia), PPGMG, FAMED, UFRGS, Porto Alegre,2001
  11. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol – Volume 28 – Suplemento 3 – Out* 2002
  12. Barros IJ, Felicetti JC, Camargo JJP, Cardoso PFG. Parâmetros de normalidade para esofagomanometria. *J Pneumol.* 1995;21:s19
  13. Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blackwell JN, Nelson JL 3rd, Castell JA et al. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of



- "abnormal" contractions. *Dig Dis Sci.* 1987;32:583-92
14. Nasi R, Michelson N. *Manometria e pHmetria esofágicas.* São Paulo: Roca; 2001
  15. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1974;62:325-332)
  16. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol.* 1986;8 Suppl 1:52-8
  17. Callegari-Jacques SM. *Bioestatística: Princípios e Aplicações.* Porto Alegre, Artmed Editora AS, 2003.
  18. Barros SGS. Doença do Refluxo Gastroesofágico- prevalência, fatores de risco e desafios... *Arq Gastroenterol* 2005; 42(2):71
  19. Agüero GC, Lemme EMO, Alvariz A, Carvalho BB, Schechter RB, Abrahão Jr L. Prevalência de Queixas Supra-Esofágicas em Pacientes com Doenças do Refluxo Erosiva e Não-Erosiva. *Arq Gastroenterol* 2007; 44: 39-43
  20. Moraes-Filho JPP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol.* 2005; 42(2):122-7
  21. Nader F, Costa JSD, Nader GA, Motta GLCL. Prevalência de pirose em Pelotas, RS, Brasil: estudo de base populacional. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(1): 31-34
  22. Palombini BC, Villanova CAC, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stoltz DP, Palombini CO. A Pathogenic Triad in Chronic Cough: Asthma, Postnasal Drip Syndrome and Gastroesophageal Reflux Disease. *Chest* 1999;116: 279- 284.
  23. Santos LH, Ribeiro IOS, Sánchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PFGC. Avaliação da resposta de pacientes asmáticos com refluxo gastroesofágico após terapia com pantoprazol: estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e placebo-controlado. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2): 119-127

24. Richter JE. Review article: extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 1): 70 – 80
25. Carvalho MEP, Capelozzi VL, Deheinzelin D, Kairalla RA, Amato MBR, Carvalho CRR. Is Chronic Aspiration of Gastric Content a different Entity From IPF? In: *ATS/ALA International Conference American Thoracic Society Chicago, 1998, Chicago. Am J. Respir. Crit. Care Medicine*, 1998. v. 157. p. A70. .
26. Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001, 111 Suppl 8A: 41 S - 44 S.
27. Streets CG, Demeester TR. Ambulatory 24- hour Esophageal pH Monitoring- Why, When, and What to Do. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(1):14-22
28. Fortunato GA, Machado MM, Andrade CF, Felicetti, Camargo JJP, Cardoso PFG. Prevalência de refluxo gastroesofágico em pacientes com doença pulmonar avançada candidatos a transplante pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(10): 772-778
29. Sweet MP, Herbella FAM, Leard L, Hoopes C, Golden J, Hays S, Patti MG. The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patients awaiting lung transplantation. *Ann Surg* 2006; 244: 491- 497
30. Raghu G, Yang STY, Spada C, Hayes J, PellegriniCA. Sole Treatment of Acid Gastroesophageal Reflux in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Case Series. *Chest* 2006;129 (3): 794-800

## **5. Considerações Finais**

A prevalência de refluxo gastroesofágico é maior entre os pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática do que na população geral, porém as características demográficas, clínicas e funcionais pulmonares e esofágicas dos pacientes com e sem refluxo são semelhantes.

O refluxo é uma das comorbidades frequentemente encontradas entre os pacientes com doenças pulmonares. Apesar de ser apontado muitas vezes como "culpado" por muitas manifestações respiratórias, as evidências de que ele possa ser um fator causal são escassas. O refluxo pode ser somente uma doença concomitante, pode ser consequência das alterações funcionais e fisiológicas decorrentes das próprias doenças respiratórias ou de seus tratamentos.

São necessários estudos futuros bem delineados (duplo cego, controlado com placebo) com maior número de pacientes, para avaliar se o tratamento do refluxo modifica a história natural da Fibrose Pulmonar Idiopática

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. International Consensus Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646 – 64.
2. Rubin AS , et al. Fatores Prognósticos em Fibrose Pulmonar Idiopática. *J Pneumologia* 2000; 26:
3. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165: 277-304
4. Verma S, Shitsky AS. Idiopathic Pulmonary Fibrosis- New insights. *NEJM* 2007 356:1370-1372.
5. Tobin RW, Pope II CE, PellegriniI CA, Emond JM, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonaty fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1804 – 08.
6. Raghu G, et al. High prevalence f abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27:136-142.
7. Kennedy J H. 'Silent' Gastroesophagel Reflux: An Important but Little Known Cause of Pulmonary Complications. *Diseases of the Chest* 1962;42(1): 42-45
8. Person JEG, Wilson SER. Diffuse pulmonary fibrosis and hiatus hérnia. *Thorax* 1971, 26: 300-305.
9. Patti MG, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: How often is it Really Idiopathic? *J Gastroentesr Surg* 2005; 9: 1053- 1058 .
10. Katzentstein AL, Myers J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis- Clinical Relevance of Pathologic Classification. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315
11. Ryu JH, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Current Concepts. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1085- 1101.

12. Gross TJ, Hunninghake GW. Medical Progress: Idiopathic Pulmonary Fibrosis- Review Article. *N Eng J Med* 2001; 345(7): 517-525
13. Hamman L, Rich. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1944; 74: 177-212.
14. Liebow AA . Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog. Respir. Res.* 1975.8:1-31
15. Raghu G. Interstitial Lung Disease: A Diagnostic Approach- Are CT scan and Lung Biopsy Indicated in Every Patient? . *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151:909-914
16. Raghu G, et al. The Accuracy of the clinical Diagnosis of New- Onset Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Other Interstitial Lung Disease. *CHEST* 1999; 116: 1168-1174.
17. Tiitto L, Bloigy R. Heiskanen U, Pääkkö P, Kinnula VL, Kaarteenaho-Wiik R. Relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/ usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2006; 61 : 1091- 1095.
18. Hyzy R, Huang S, Myers J et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 1652-1658
19. Noble PW, Homer RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. *Clin Chest Med* 2004; 25:749- 758.
20. Selman M, King Jr TE, Pardo A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving Hypotheses about Its Pathogenesis and Implications for Therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136 - 151
21. Swigris JJ, Brown KK. Idiopathic pulmonary fibrosis: a decade of progress. *J Bras Pneumol.* 2006; 32(3): 249- 260
22. Bouros D, Antoniou KM. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 26:693-702
23. Lynch JP, McCune WJ. Immunossuppressive and Cytotoxic Pharmacotherapy for Pulmonary

- Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 395-420
24. Rudd RM, Prescott JR, Chalmers JCC, Johnston DA. British Thoracic Society Study on Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to treatment and survival. *Thorax* 2007;62: 62-66
  25. Raghu G, Yang STY, e cols. Sole Treatment of Acid Gastroesophageal Reflux in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Case Series. *Chest* 2006;129 (3): 794-800
  26. Delaney BC. Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (suppl 8): 2-4.
  27. Streets CG, DeMeester TR. Ambulatory 24- hour Esophageal pH Monitoring- Why, When, and What to Do. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(1):14-22.
  28. Agüero GC, et al. Prevalência de Queixas Supra-Esofágicas em Pacientes com Doenças do Refluxo Erosiva e Não-Erosiva. *Arq Gastroenterol* 2007; 44: 39-43
  29. Fass R. Epidemiology and Pathophysiology of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 Suppl.: S2-S7
  30. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of Gastro-Oesophageal Reflux Disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54(5):710-7.
  31. Moraes-Filho JP et al. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol*. 2005; 42(2):122-7
  32. Farid N et al. Prevalência de pirose em Pelotas, RS, Brasil: estudo de base populacional. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(1): 31-34
  33. Quigley EMM. New developments in the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease (GERD): implications for patient management. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(Suppl.2): 43-51
  34. Boeckxstaens GE. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17 Suppl 1:13-21
  35. Pope II CE. Acid-reflux disorders. *NEJM* 1994, 331 (10): 656 – 660

36. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367: 2086-2100.
37. Gurski RR, Rosa AR, Valle E, Borba MA, Valiati AA. Manifestações extra-esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico. *J Bras Pneumol* 2006; 32 (2): 150 - 60
38. Chrysos E, Prokopakis G, Athnasakis E e cols. Factors Affecting Esophageal Motility in Gastroesophageal Reflux Disease. *Arch Surg* 2003; 138: 241-246.
39. Johnson L, DeMeester T. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*; 62:325-332,1974.
40. Johnson L, , DeMeester T. Development of the 24 hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroent. ; 8(suppl1):52-57,1986.*
41. Jones R, Galmiche JP. Review: what do we mean by GERD? Definition and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22( Supl1): 2-10
42. De Vault KR, Castell DO. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200.
43. Oldigs M. pH- testing - Experience in clinical practice in a pulmonary division. *Pneumologie* 2004; 58(7):479-82
44. Schwartz DJ, Wynne JW, Gibbs CP, Hood CI, Kuck E. The Pulmonary Consequences of Aspiration of Gastric Contents at pH Values Greater than 2,5. *Am Rev Resp Dis* 1980; 121: 119-126
45. Richter JE. Review article: extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005: 22 (Suppl. 1): 70 – 80
46. Poelmans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Gut* 2005; 54 :1492- 1499
47. Mokhlesi B, Morris AL, Huang C-F, e cols. Increased prevalence of gastroesophagel reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 1001;119:1043-1048.
48. Katz PO. State of the art: extraesophageal manifestations manifestations of gastroesophageal

- reflux disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5(3):126-34
49. Johnson WE e cols. Outcome of respiratory Symptoms After Antireflux Surgery an Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Arch Surg* 1996; 131: 489-92
50. Dore MP, Pedroni A, Pes GM e cols. Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52(2): 463-8.
51. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, et al. Ineffective Esophagal Motility: The Most Common Motility Abnormality in Patients With GERD – Associated Respiratory Symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1464 – 1467
52. Vaezi MF, Richter JE, Stasney Y R e col. A Randomized double-blind placebo controlled study of acid suppression for the treatment of suspected laryngopharyngeal reflux. *Gastroenterology* 2004; 126: A22
53. Palombini BC, Villanova CAC, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stoltz DP, Palombini CO. A Pathogenic Triad in Chronic Cough: Asthma, Postnasal Drip Syndrome and Gastroesophageal Reflux Disease. *Chest* 1999;116: 279- 284.
54. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 ( 1 Suppl): 80S-90S
55. Chang AB, Lasserson TJ, Kilijander TO, e cols. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-17
56. Santos LH, Ribeiro IOS, Sánchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PFG. Avaliação da resposta de pacientes asmáticos com refluxo gastroesofágico após terapia com pantoprazol: estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e placebo-controlado. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2): 119-127.
57. Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001, 111 Suppl 8A: 41 S - 44 S.



58. Denis P, Ducrotte P, Pasquis P, Lefrancois R. Esophageal motility and pulmonary function in progressive systemic sclerosis. *Respiration* 1981; 42:21-24.
59. Lock G, Pfeifer M, Straub RH, et cols. Association of esophageal dysfunction and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1998; 93:341-345
60. Throshinsky MB, Kane GC, Varga J, et cols. Pulmonary function and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 6 -10
61. D'Ovidio F, Singer LG et cols. Prevalence of Gastroesophageal Reflux in End- Stage Lung Disease Candidates for Lung Transplant. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1254-61
62. Barnes TW, Vassallo R, Tazelaar HD, et cols. Diffuse Bronchiolar Disease Due to Chronic Occult Aspiration. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(2): 172-176
63. Carvalho MEP, Capelozzi VL, Deheinzelin D, Kairalla RA, Amato MBR, Carvalho CRR. Is Chronic Aspiration of Gastric Content a different Entity From IPF? In: *ATS/ALA International Conference American Thoracic Society Chicago, 1998, Chicago. Am J. Respir. Crit. Care Medicine, 1998. v. 157. p. A70*
64. Carvalho MEP, Kairalla RA, Capelozzi VL, Deheinzelin D, Saldiva PHN, Carvalho CRR. Centrilobular Fibrosis: A Novel Histological Pattern of Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Pathology- Research and Practice* 2002; 198 (9):577-583
65. Mays EE, et al. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration: a study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. *Chest* 1976; 69: 4, 512 – 515.
66. Raghu G. The Role of gastroesophageal Reflux in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Med.* 2003; 115(3A): 60S – 64S
67. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope II CE, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27:136-142.

68. Sweet MP, et al. The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patients awaiting lung transplantation. *Ann Surg* 2006; 244: 491- 497
69. Fortunato GA, Machado MM, Andrade CF, Felicetti, Camargo JJP, Cardoso PFG. Prevalência de refluxo gastroesofágico em pacientes com doença pulmonar avançada candidatos a transplante pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(10): 772-778

## **8. Anexos**

## **Consentimento Livre e Esclarecido**

### **ESTUDO:**

### **PREVALÊNCIA DE REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO EM PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA.**

#### **1) Informações sobre o estudo**

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa médica cujo tema aborda duas doenças, a Fibrose Pulmonar Idiopática e a Doença do Refluxo Gastroesofágico. A primeira caracteriza-se por uma inflamação e rigidez dos pulmões, dificultando a oxigenação do sangue, provocando no indivíduo, falta de ar, e tosse seca. A segunda, a Doença do Refluxo Gastroesofágico, caracteriza-se pelo retorno de ácido do estômago em direção ao esôfago (refluxo), causando azia e má digestão e às vezes causando sintomas respiratórios, como crises de tosse, rouquidão ou falta de ar .

A finalidade deste estudo é avaliar com que frequência os pacientes que tem fibrose pulmonar idiopática tem doença do refluxo gastroesofágico, pois pode haver uma contribuição do refluxo para os sintomas ( tosse) e para a causa da fibrose pulmonar.

#### **1.1) Descrição do estudo**

Farão parte do estudo, cerca de 40 pacientes, os quais serão todos atendidos no Pavilhão Pereira Filho - Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Se você concordar em participar do estudo, você deverá realizar os procedimentos descritos a seguir.

#### **1.2) Procedimentos**

-consulta e exame médico

-esofagomanometria: esse exame é necessário para avaliar as pressões dentro do esôfago e fornece informações importantes para a realização correta do próximo exame, a phmetria. O exame é realizado com um tubo plástico, que é introduzido pelo nariz e ligado a um computador. O exame dura aproximadamente 20 minutos.

-phmetria esofágica de 24 horas: esse exame que mede a acidez do esôfago durante 24 horas. É realizado com uma sonda mais fina e mais flexível que é introduzida pelo nariz, ligada a um aparelho portátil que você levará para casa. Durante esse período você poderá realizar suas atividades normalmente, e deverá anotar o horário das refeições, horário em que deitou para dormir, e os sintomas ( azia, crises de tosse, etc).

## **2) Riscos e desconfortos**

Os exames complementares utilizados neste estudo não envolvem riscos para a sua saúde, deverão ser realizados em jejum de 4h e após suspensão de medicações para o estômago e anti-ácidos 3 dias antes do exame. Pode haver náuseas (enjôo) e desconforto temporário durante os exames. Todos os exames à que você será submetido(a) são totalmente indolores e não necessitam de medicação sedativa.

### 3) Confidencialidade e remoção do estudo

As informações obtidas deste estudo, incluindo registros clínicos e/ou hospitalares, serão confidenciais e não serão liberadas ou reveladas a qualquer pessoa sem o seu consentimento escrito, exceto ao seu médico. A qualquer momento você poderá pedir para sair do estudo sem qualquer prejuízo para sua saúde.

### 5) Consentimento do paciente

A natureza deste estudo, bem como riscos e benefícios, foram-me esclarecidos pelo responsável pelo estudo. Foi-me dada a oportunidade de fazer perguntas e minhas dúvidas foram esclarecidas.

Eu, \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar deste estudo e terei liberdade de me retirar do mesmo, quando desejar, sem prejuízos para minha saúde. Foi-me fornecida uma cópia deste documento.

Se você tiver problemas ou outras perguntas sobre o estudo deverá contactar a Dra Cristiane Dupont Bandeira no telefone 91147099 ou 32215896 .

Nome do pesquisador \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do paciente \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## Prevalência de Refluxo Gastroesofágico em Pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática

### I. Identificação :

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ (D.N.: \_\_/\_\_/\_\_) Sexo: [F] [M] Cor : [B] [P] [A] [M]

Data do diagnóstico de FIP: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

### II. História Clínica:

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Tabagismo _____          | <input type="checkbox"/> etilismo _____             |
| <input type="checkbox"/> pirose _____             | <input type="checkbox"/> pirose noturna _____       |
| <input type="checkbox"/> regurgitação ácida _____ | <input type="checkbox"/> regurgitação noturna _____ |
| <input type="checkbox"/> disfonia crônica _____   | <input type="checkbox"/> tosse noturna _____        |
| <input type="checkbox"/> tosse _____              | <input type="checkbox"/> dor torácica _____         |
| <input type="checkbox"/> dor epigástrica _____    |   |
| <input type="checkbox"/> outros _____             |   |

### III. Tratamento/ tempo de uso e dose:

- prednisona/ \_\_\_\_\_
- ciclofosfamida/ \_\_\_\_\_
- azatioprina/ \_\_\_\_\_
- anti-ácidos/ \_\_\_\_\_
- bloqueador H2/ \_\_\_\_\_
- inibidor de bomba de prótons/ \_\_\_\_\_
- pró-cinéticos/ \_\_\_\_\_
- outros \_\_\_\_\_

- medidas anti – refluxo  elevação da cabeceira da cama
- evita certos alimentos (gordura, xantinas, chocolate...)
- evita refeições próximo ao horário de deitar

### IV. Função Pulmonar :

	__/__/__	% do previsto	__/__/__	%
VEF1				
CVF				
VEF1/CVF				
CPT				
VR				
DLCO				
SpO2				

## VI. Esofagomanometria:

a) Esfíncter Esofágico Inferior:

De \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ cm das narinas

Tônus (mmHg): \_\_\_\_\_

Relaxamento às deglutições: ( ) completo ( ) ausente ou incompleto

b) Esfíncter Esofágico Superior:

De \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ cm das narinas

Tônus (mmHg): \_\_\_\_\_

Relaxamento às deglutições: ( ) completo ( ) ausente ou incompleto

Sincronia com as contrações faríngeas ( ) sim ( ) não

Corpo do Esôfago: Contrações peristálticas ( )

---

---

## VII. Phmetria de 24h:

% pH <4: \_\_\_\_\_

% pH < 4 ortostático: \_\_\_\_\_

% pH < 4 supino: \_\_\_\_\_

Número de episódios de refluxo: \_\_\_\_\_

Número de episódios > 5 minutos: \_\_\_\_\_

Escore de DeMeester: \_\_\_\_\_

---

---

## VIII. TC de Tórax:

( ) faveolamento

( ) atenuação em vidro fosco

( ) padrão reticular

( ) predomínio em bases e subpleural

( ) bronquiectasias de tração

---

---

## IX. Biópsia pulmonar :

( ) Fibrose colagênica e faveolamento

( ) Focos Fibroblásticos

( ) Inflamação intersticial

( ) envolvimento heterogêneo do parênquima

( ) distribuição subpleural e paraseptal

---

---

---

# QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS NA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

(QS-DRGE)

Nome do

Paciente: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Para cada pergunta marque um X no número que achar mais parecido com seus sintomas ( 0 quer dizer que não sinto nada e 5 , a pior resposta) . O significado dos números são:

0: não sinto

1: sinto mas não me incomoda

2: sinto e me incomoda, mas não todos os dias

3: sinto e me incomoda todos os dias

4: sinto e isto me atrapalha o que faço durante o dia

5: sinto e os sintomas são muito ruins (não me deixam fazer nada)

Perguntas:

1) Quanto incomoda sua azia?	0	1	2	3	4	5
2) Sente azia quando está deitado?	0	1	2	3	4	5
3) Sente azia quando está em pé?	0	1	2	3	4	5
4) Sente azia após as refeições?	0	1	2	3	4	5
5) A azia provoca mudança na sua comida?	0	1	2	3	4	5
6) A azia acorda você durante o sono?	0	1	2	3	4	5
7) Você tem dificuldade para engolir?	0	1	2	3	4	5
8) Você sente dor ao engolir?	0	1	2	3	4	5
9) Volta liquido para a boca após as refeições?	0	1	2	3	4	5
10) Se você precisa tomar remédios isto atrapalha seu dia-a-dia?	0	1	2	3	4	5
11) Qual o seu grau de satisfação coma sua situação atual?						
Muito satisfeito	Satisfeito	Neutro	Insatisfeito	Muito Insatisfeito		