

## Prevalência da doença do refluxo gastroesofágico em pacientes com fibrose pulmonar idiopática\*

Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Cristiane Dupont Bandeira, Adalberto Sperb Rubin,

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, José da Silva Moreira, Mirna da Mota Machado

### Resumo

**Objetivo:** Determinar a prevalência da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e sua apresentação clínica, além do perfil funcional do esôfago em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI). **Métodos:** Foram avaliados prospectivamente 28 pacientes com FPI. Os pacientes foram submetidos à esofagomanometria estacionária, pHmetria de 24 h e testes de função pulmonar, assim como responderam a questionários sobre sintomas e qualidade de vida em DRGE. **Resultados:** A prevalência de DRGE foi de 35,7%. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo DRGE+ (pHmetria anormal; n = 10), e grupo DRGE- (pHmetria normal; n = 18). No grupo DRGE+, 77,7% dos pacientes apresentavam pelo menos um sintoma típico de DRGE. Nesse grupo de pacientes, 8 (80%) apresentaram refluxo em posição supina, e 5 (50%) apresentaram refluxo exclusivamente nessa posição. Nos grupos DRGE+ e DRGE-, respectivamente, 5 (50,0%) e 7 (38,8%) dos pacientes apresentaram hipotonia do esfíncter esofágico inferior, assim como 7 (70,0%) e 10 (55,5%) apresentaram hipomotilidade esofágica. Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto a características demográficas, função pulmonar, apresentação clínica ou achados manométricos. **Conclusões:** A prevalência de DRGE nos pacientes com FPI foi elevada. Entretanto, as características clínicas e funcionais não diferiram significativamente entre os pacientes com e sem DRGE.

**Descritores:** Fibrose pulmonar; Refluxo gastroesofágico; Prevalência; Manometria; Monitoramento do pH esofágico.

### Abstract

**Objective:** To determine the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) and to evaluate its clinical presentation, as well as the esophageal function profile in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods:** In this prospective study, 28 consecutive patients with IPF underwent stationary esophageal manometry, 24-h esophageal pH-metry and pulmonary function tests. All patients also completed a symptom and quality of life in GERD questionnaire. **Results:** In the study sample, the prevalence of GERD was 35.7%. The patients were then divided into two groups: GERD+ (abnormal pH-metry; n = 10) and GERD- (normal pH-metry; n = 18). In the GERD+ group, 77.7% of the patients presented at least one typical GERD symptom. The pH-metry results showed that 8 (80%) of the GERD+ group patients had abnormal supine reflux, and that the reflux was exclusively in the supine position in 5 (50%). In the GERD+ and GERD- groups, respectively, 5 (50.0%) and 7 (38.8%) of the patients presented a hypotensive lower esophageal sphincter, 7 (70.0%) and 10 (55.5%), respectively, presenting lower esophageal dysmotility. There were no significant differences between the groups regarding demographic characteristics, pulmonary function, clinical presentation or manometric findings. **Conclusions:** The prevalence of GERD in the patients with IPF was high. However, the clinical and functional characteristics did not differ between the patients with GERD and those without.

**Keywords:** Pulmonary fibrosis; Gastroesophageal reflux; Prevalence; Manometry; Esophageal pH monitoring.

\* Trabalho realizado no Laboratório de Motilidade Digestiva, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre em colaboração com o Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Cristiane Dupont Bandeira, Rua Júlio da Silva Rodrigues, 190/102, Carianos, CEP 88047-616, Florianópolis, SC, Brasil.

Tel 55 48 8846-0508. Email: crisband\_rs@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 8/1/2009. Aprovado, após revisão, em 12/8/2009.

## Introdução

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença intersticial crônica e progressiva, caracterizada pelo padrão histológico de pneumonia intersticial usual. Sua incidência anual é estimada em torno de 10,7 casos/100.000 homens e 7,4 casos/100.000 mulheres, com uma prevalência de até 20,2 casos/100.000 habitantes.<sup>(1)</sup> Costuma evoluir para insuficiência respiratória severa, podendo associar-se com outras comorbidades. A sobrevida média dos indivíduos acometidos é de aproximadamente 3 anos após o diagnóstico, e, dentre as opções terapêuticas disponíveis, nenhuma parece modificar substancialmente a evolução da doença.<sup>(2-4)</sup> A etiologia da FPI é desconhecida. Várias hipóteses têm sido investigadas e, entre os possíveis fatores de risco, consideram-se o tabagismo, condições ambientais, condicionamento genético, infecções virais e aspiração crônica secundária ao refluxo gastroesofágico (RGE).<sup>(5,6)</sup>

O RGE tem sido associado a sintomas respiratórios desde o final do século XIX, quando se observou complicações pulmonares em pacientes com dilatação difusa do esôfago.<sup>(7)</sup> Em 1971, Pearson e Wilson encontraram 6 casos (4,2%) de fibrose pulmonar de causa desconhecida em uma série de 143 pacientes com acalasia.<sup>(8)</sup>

O interesse na associação entre FPI e RGE renovou-se após um grupo de autores<sup>(5)</sup> relatar uma prevalência de 94% da doença do RGE (DRGE), frequentemente assintomático, documentado por pHmetria de 24 h em pacientes com FPI, contra a metade de pacientes do grupo controle com outras doenças intersticiais. Seguiram-se outros estudos sugerindo a ocorrência dessa associação.<sup>(6,9)</sup>

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de DRGE em um grupo de pacientes com FPI, bem como a sua apresentação clínica e o perfil funcional do esôfago na pHmetria de 24 h e na esofagomanometria. Também procuramos comparar as características clínicas entre pacientes portadores de FPI com e sem DRGE.

## Métodos

Realizou-se prospectivamente um estudo de casos avaliando pacientes oriundos do 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 – e do Serviço de Pneumologia dessas duas instituições. Foram avaliados, entre 2004 e 2008, 34 pacientes que preenchiam os critérios diagnósticos da *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS)<sup>(3)</sup> para o diagnóstico de FPI, 6 dos quais foram excluídos pelos seguintes motivos: 2 pacientes por óbito antes de completarem o estudo; 1 por apresentar neoplasia pulmonar concomitante; 1 por ter sido previamente submetido a reparo de hérnia de hiato; 1 por retirar-se do estudo; e 1 por não haver sido mais localizado. Portanto, 28 pacientes completaram a avaliação. Desses, 17 (60,3%) obtiveram a confirmação diagnóstica histológica de FPI por biópsia pulmonar cirúrgica a céu aberto; para os 11 restantes, o diagnóstico baseou-se nos critérios da ATS/ERS para esse diagnóstico na ausência de biópsia a céu aberto,<sup>(3)</sup> exclusão de outras causas conhecidas de doença intersticial pulmonar; alteração da função pulmonar, que inclui evidência de restrição e/ou alteração de trocas gasosas; alterações reticulares bibasais na TCAR com mínima atenuação em vidro fosco; e história clínica compatível.

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 Doença do Refluxo Gastroesofágico (QSDRGE) de Velanovich, modificado e validado para o uso no Brasil. Esse questionário é constituído por 11 perguntas, 10 delas respondidas de acordo com uma escala de 0 a 5, com os seguintes significados: 0, ausência de sintomas; 1, sintomas sem repercussão no dia-a-dia do paciente; e assim progressivamente, até 5, que indica sintomas constantes que interferem nas atividades diárias dos pacientes. A pontuação máxima é 55. A última pergunta diz respeito à satisfação do paciente com sua situação atual.<sup>(10)</sup>

Foram analisadas as provas funcionais dos pacientes, com a análise da CVF, VEF<sub>1</sub>, relação VEF<sub>1</sub>/CVF, CPT, VR e DLCO corrigida. Utilizou-se, para tanto, um equipamento Collins/GS Plus (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, EUA). Os testes foram realizados de acordo com as normas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.<sup>(11)</sup>

A esofagomanometria foi realizada com um sistema de manometria estacionária computadorizada, composto de um cateter com quatro canais radiais distais e quatro canais longitudinais, distribuídos axialmente, com intervalos de 5 cm (Synectics Medical, Estocolmo, Suécia). Utilizou-se o sistema de perfusão contínua por bomba pneumo-hidráulica capilar de baixa complacência, conectado a transdutores externos de pressão (Mui Scientific, Mississauga, Ontário, Canadá). As pressões foram registradas por um polígrafo digital computadorizado (PC Polygraf HR; Synectics Medical) com registro gráfico em tempo real. A análise foi elaborada em software específico (Polygram; Synectics Medical). Os procedimentos foram realizados após jejum mínimo de 4 h. Foram analisados o tônus, a posição, a extensão e o relaxamento do esfíncter esofágico inferior (EEI) e do esfíncter esofágico superior (EES); no corpo esofágico, foi avaliada a morfologia, a amplitude e a duração das contrações esofágicas geradas pela sequência de 10 deglutições de 5 mL de água a intervalos de 30 s. 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 a definição dos distúrbios primários e secundários do esôfago foram baseados na literatura.<sup>(14)</sup>

Para a realização da pHmetria, utilizou-se um eletrodo de referência cutâneo externo,

integrado a um cateter semidescartável de um sensor (Zinectics; Medtronic-Synetics, Skorlunde, Dinamarca) ou dois sensores de antimônio (Alacer Biomédica, São Paulo, Brasil), conectados a um gravador portátil computadorizado (Digitrapper MK III; Synectics Medical), capaz de registrar uma medida de pH a cada 4 s, durante 24 h 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 cateter de dois sensores, a distância entre eles foi de 15 cm. Antes de cada exame, os eletrodos eram calibrados em soluções tampão de pH = 7 e pH = 1 (Alacer Biomédica). Os pacientes foram orientados a suspender o uso de medicamentos antiácidos e procinéticos 7 dias antes do exame, e a apresentarem-se em jejum de 4 h. Foi fornecido um diário para o registro dos horários de início e fim das refeições, períodos em decúbito e eventuais sintomas. Após 24 h, os pacientes retornavam para a remoção do cateter, a análise dos registros (Esophogram; Synectics Medical) e a emissão do 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> sendo considerados anormais os exames cujo escore de DeMeester fora superior a 14,7. Somente os dados do eletrodo distal foram utilizados para a análise, uma vez que apenas 2 pacientes foram submetidos a pHmetria de dois eletrodos.

**Tabela 1** - Achados demográficos e resultados dos testes de função pulmonar nos dois grupos de estudo de acordo com os achados da pHmetria esofágica.

Parâmetro	Geral	Grupo DRGE+	Grupo DRGE-	p
	(n = 28)	(n = 10)	(n = 18)	
Idade média, anos	65,1 ± 10,0	63,4 ± 7,0	66 ± 8,2	0,423
Sexo masculino, n (%)	15 (53,6)	6 (60,0)	9 (50,0)	0,910
Tempo de sintomas, anos	3,0 ± 2,0	2,8 ± 2,7	3,2 ± 2,8	0,716
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,6 ± 5,0	29,9 ± 4,2	27,7 ± 4,3	0,204
Ex-tabagistas, n (%)	16 (57,1)	4 (40,0)	12 (66,6)	0,411
Não-tabagistas, n (%)	12 (42,9)	6 (60,0)	6 (33,3)	0,333
Diagnóstico sem biópsia, n (%)	11 (39,3)	3 (30,0)	8 (44,4)	0,333
Diagnóstico com biópsia, n (%)	17 (60,7)	7 (70,0)	10 (55,5)	0,729
VEF <sub>1</sub> , % previsto	70,7 ± 16,0	70,9 ± 13,6	70,6 ± 17,0	0,956
CVF, % previsto	66,6 ± 16,0	66,3 ± 14,9	66,8 ± 16,0	0,938
CPT, % previsto	64,9 ± 16,0	61,1 ± 12,9	66,4 ± 17,4	0,404
VR, % previsto	66,2 ± 29,0	70,4 ± 30,7	57,9 ± 13,6	0,230
DLCO, % previsto	44,5 ± 22,0	43,3 ± 16,9	44,8 ± 24,0	0,860

DRGE: doença do refluxo gastroesofágico. Valores em média ± dp exceto quando indicado.

A análise estatística incluiu a comparação entre os dados dos pacientes com e sem DRGE (pHmetria alterada e normal), sendo utilizados os testes de qui-quadrado e t de Student, com nível de significância de 5%.

## Resultados

Dos 28 pacientes adultos incluídos no estudo, com idades entre 49 e 80 anos (média de 64,3 anos), 15 (53,6%) eram homens, e 13 (46,4%) eram mulheres. A média do tempo de sintomas atribuídos à FPI foi de 3,2 anos, sendo a dispneia de esforço e a tosse os sintomas mais frequentes. O IMC médio do grupo todo foi de 28,6 kg/m<sup>2</sup>. A maioria dos pacientes era de tabagistas ou ex-tabagistas (57,1%). A pHmetria esofágica de 24 h detectou a presença de refluxo ácido anormal em 10 pacientes (35,7%). As características clínicas dos 28 pacientes estudados encontram-se na Tabela 1. Os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme os resultados da pHmetria esofágica: grupo com refluxo ácido patológico (DRGE+; n = 10), e grupo com pHmetria normal (DRGE-; n = 18).

Em relação ao grupo DRGE+, houve predominância do sexo masculino, com média de idade acima de 60 anos, com mais de 2 anos de sintomas, e 40,0% dos pacientes eram ex-tabagistas. A maioria dos pacientes já recebia algum tipo de tratamento para FPI (70,0%), especialmente corticosteroides, e 40,0% já utilizavam um bloqueador de bomba de prótons. A DLCO corrigida média foi de 43,3% do previsto. A maioria (77,7%) apresentava pelo menos um sintoma típico de DRGE, e 66,6% referiam tosse. O resultado do QSDRGE indicou que a qualidade de vida nesse grupo foi comprometida moderadamente pela presença do RGE.

Em relação ao grupo DRGE-, cerca da metade dos pacientes eram do sexo masculino, possuíam mais de 3 anos de sintomas, sendo a maioria ex-tabagistas que recebiam algum tratamento, em geral prednisona de forma isolada ou associada a um imunossupressor. Nesse grupo, apenas 4 pacientes (22,2%) usavam um bloqueador de bomba de prótons. A média da DLCO corrigida foi similar ao do grupo DRGE+. Mesmo com a pHmetria normal, 6 pacientes (33,3%) apresentavam pelo menos um sintoma típico de DRGE. A tosse foi o sintoma mais frequente (15 pacientes; 83,3%). Comparando-se as características demográficas, espirométricas e os

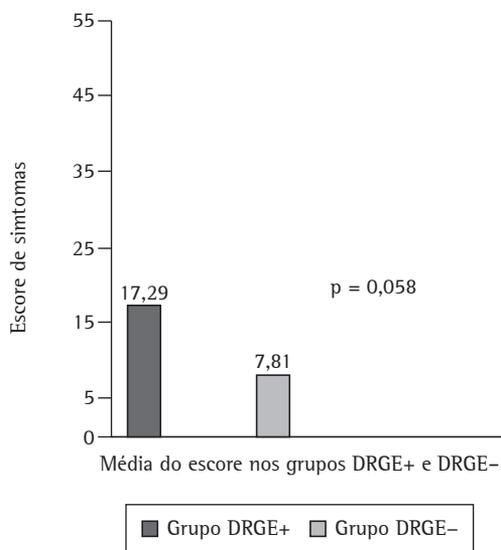
**Tabela 2** – Questionário geral de sintomas nos dois grupos estudados.

Sintomas	Grupo DRGE+	Grupo DRGE-	p
	(n = 9)	(n = 18)	
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)	0,860
Disfagia	2 (22,2)	1 (5,5)	0,516
Sintoma típico DRGE	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

DRGE: doença do refluxo gastroesofágico. Resultados expressos em n (%).

resultados do questionário de sintomas, não houve diferenças significativas entre os grupos, exceto pela dor torácica, mais frequente nos pacientes do grupo DRGE+ (Tabelas 1 e 2). A média do escore do QSDRGE foi, respectivamente 17,2 e 7,8 nos grupos DRGE+ e DRGE-, sendo essa diferença marginal (p = 0,058, Figura 1).

Na manometria esofágica dos pacientes do grupo DRGE+, a hipomotilidade do corpo



**Figura 1** – Escore de sintomas no Questionário de Sintomas para Doença do Refluxo Gastroesofágico nos grupos DRGE+ (pHmetria anormal; n = 10) e DRGE- (pHmetria normal; n = 18). DRGE: doença do refluxo gastroesofágico.

**Tabela 3** – Achados da esofagomanometria e da pHmetria esofágica nos dois grupos estudados.

Parâmetros	Valores de referência para indivíduos normais	Grupo DRGE+	Grupo DRGE-	p
		(n = 10)	(n = 18)	
<b>Esofagomanometria</b>				
Hipotonia do EEI, n (%)	-	5 (50,0)	7 (38,8)	0,860
Hipomotilidade do corpo esofágico, n (%)	-	7 (70,0)	10 (55,5)	0,729
Hipotonia do EES, n (%)	-	2 (20,0)	5 (27,7)	1,000
Tônus EEI, mmHg	14-40	14,7 ± 6,0	17,2 ± 7,3	0,360
Tônus EES, mmHg	50-150	77,8 ± 35,2	63,4 ± 32,3	0,281
<b>pHmetria de 24 h</b>				
Tempo total com pH < 4,0	< 4,2%	11,3 ± 6,3	1,19 ± 1,2	0,051
Tempo ortostatismo com pH < 4,0	< 6,3%	10,6 ± 4,7	2,02 ± 2,0	0,041
Tempo decúbico com pH < 4,0	< 1,5%	14,7 ± 18,7	0,11 ± 0,3	0,150
Nº episódios de refluxo	< 50	126,3 ± 57,7	30,2 ± 26,7	0,047
Nº episódios > 5 min	< 3	5,6 ± 3,2	0,3 ± 0,6	0,049
Episódio mais longo, min	< 9,2	18,2 ± 12,9	2,6 ± 4,3	0,067
Score de DeMeester	<15	46,7 ± 30,3	5,2 ± 4,3	0,083

DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; EEI: esfíncter esofágico inferior; e EES: esfíncter esofágico superior. Valores em média ± dp exceto quando indicado.

esofágico foi o achado mais frequente (70,0%), seguido da hipotonia do EEI. No grupo DRGE-, a hipomotilidade do corpo do esôfago ocorreu em metade dos pacientes, e a hipotonia do EEI ocorreu em 38,8%.

Na pHmetria esofágica de 24 h, 80,0% dos pacientes do grupo DRGE+ apresentavam refluxo em posição supina, sendo que, em 30,0% desses, o refluxo era exclusivamente nessa posição. Houve diferenças significativas entre os grupos DRGE+ e DRGE- quanto ao percentual de tempo em posição ortostática com pH < 4, ao número de episódios de RGE e ao número de episódios com duração acima de 5 min. Os achados da pHmetria esofágica estão descritos na Tabela 3.

## Discussão

A prevalência da DRGE tem se mostrado elevada, de acordo com estudos de base populacional, situando-se em 10-20% no ocidente e 5% no oriente.<sup>(17)</sup> Cerca de 18% da população norte-americana saudável apresenta pirose pelo menos uma vez por semana.<sup>(18)</sup> No Brasil, em um estudo realizado em 22 cidades, foi detectada a presença de pirose uma ou mais vezes por semana em 11,3% de uma amostra de 13.000 indivíduos.<sup>(19)</sup> Em Pelotas, RS, a prevalência de pirose pelo menos uma vez por semana foi de 18,2%.<sup>(20)</sup>

O RGE tem sido implicado na patogênese de muitas doenças pulmonares, e evidências de seu envolvimento na asma, tosse crônica, pneumonia, e apneia obstrutiva do sono têm sido relatadas.<sup>(21-24)</sup> O RGE também tem sido estudado como um possível fator etiológico ou complicador das doenças intersticiais pulmonares, como a esclerose sistêmica e FPI.<sup>(21)</sup> Há inclusive a proposta de incluir-se, entre as pneumonias intersticiais, um novo padrão histológico associado ao RGE, a chamada fibrose centrolobular (FCL).<sup>(25)</sup> Esse padrão foi identificado de forma isolada ou associado ao padrão de pneumonia inespecífica, em 21,0% e 84,0%, respectivamente, de uma série de 28 pacientes com esclerose sistêmica. Em pacientes com FCL isolada tratados somente com terapia anti-refluxo intensiva, a doença pulmonar permaneceu estável pelo período de 1 ano.<sup>(26)</sup>

No presente estudo, a prevalência de DRGE foi 35,7%, sendo que 77,7% do pacientes apresentavam ao menos um sintoma típico de DRGE. Embora essa prevalência encontrada seja elevada em relação à da população geral, a maioria dos estudos utilizando pHmetria esofágica em FPI demonstrou prevalências ainda maiores. Tal fato pode ser explicado pela variabilidade existente entre os critérios de seleção de cada estudo, bem como às próprias características epidemiológicas inerentes à DRGE. A execução do teste

de pHmetria também pode ser uma fonte de variações, sobretudo se os esfíncteres não forem localizados por esofagomanometria. Ademais, o número de pacientes neste estudo é pequeno, limitando sobremaneira o alcance das conclusões sobre a prevalência real de DRGE nessa população.

A pHmetria é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de DRGE, apresentando sensibilidade e especificidade de 96,0%.<sup>(27)</sup> Em um estudo,<sup>(5)</sup> entre 17 pacientes com FPI, 16 (94%) apresentaram pHmetria anormal, 11 deles com refluxo ácido no eletrodo distal e proximal, 4 com refluxo ácido somente no eletrodo distal, e 1 com refluxo ácido somente no eletrodo proximal. No grupo controle, composto por 8 pacientes com outras doenças intersticiais pulmonares, 50% apresentaram refluxo ácido. A maioria dos pacientes, entretanto, não referia sintomas de DRGE. Deve-se ressaltar que, nesse estudo, com apenas 17 pacientes com FPI, a técnica utilizada para realizar a pHmetria não incluiu a prévia localização do esfíncter esofágico inferior por manometria. Mais recentemente, um grupo de autores estudou 65 pacientes com FPI, encontrando uma prevalência de 76% de refluxo ácido anormal no eletrodo distal e 63% de refluxo ácido anormal no eletrodo proximal.<sup>(6)</sup> Embora 47% dos pacientes possuíssem sintomas clássicos de DRGE, 78% deles apresentavam pelo menos um sintoma sugestivo de DRGE, não havendo correlação entre a severidade da FPI e a DRGE. No presente estudo, optamos pela utilização apenas dos dados do eletrodo distal para a análise da pHmetria devido ao número reduzido de pacientes submetidos à pHmetria com dois eletrodos. Apesar de ser desejável a realização de pHmetria com dois eletrodos em pacientes com manifestações extraesofágicas de DRGE, essa não está isenta de erros devido ao posicionamento do eletrodo proximal, além de não haver um consenso sobre o padrão de normalidade para o refluxo ácido no eletrodo proximal. Ademais, a pHmetria com impedanciometria parece ser o recurso diagnóstico mais adequado para o estudo desse tipo de paciente no futuro, uma vez que fornece dados sobre refluxo não-ácido.

A FPI tem o diagnóstico estabelecido com segurança pelo exame anatomopatológico de material obtido por biópsia pulmonar a céu aberto com padrão de pneumonia intersticial

usual. Todavia, nem todos os casos de séries descritas apresentam a análise histológica. No presente estudo, 60,3% dos pacientes possuíam resultados de biópsia, e os demais tiveram o diagnóstico de FPI definido pelos critérios da ATS/ERS para o diagnóstico na ausência de biópsia a céu aberto, os quais podem alcançar até 96% de especificidade.<sup>(3)</sup> Contudo, o fato de a biópsia não ter sido realizada na totalidade dos casos pode ter sido um fator desfavorável para a análise dos resultados em seu conjunto. Na maioria dos estudos de FPI, as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes não foram suficientes para distinguir doentes com e sem RGE patológico, uma vez que aproximadamente a metade deles não refere sintomas típicos, tais como pirose e regurgitação.<sup>(5-7,9,28,29)</sup> No presente estudo, 77,7% dos pacientes com RGE patológico apresentavam pelo menos um sintoma típico. A tosse, o sintoma respiratório extraesofágico mais comum da DRGE,<sup>(19)</sup> está presente na maioria dos pacientes, independentemente da presença de DRGE. No contexto da FPI, é praticamente impossível diferenciar se a tosse é devido à doença pulmonar ou se é causada ou exacerbada pelo RGE. A própria tosse também pode desencadear RGE, pelo aumento da pressão intra-abdominal, levando a um ciclo tosse-refluxo-tosse.<sup>(24)</sup> Alguns pacientes no grupo DRGE- apresentavam sintomas de DRGE, mas com impacto pequeno de acordo com a escala de qualidade de vida. Entretanto, não foi realizada uma investigação dirigida para o esclarecimento diagnóstico do agente causal desses sintomas. No diagnóstico diferencial de DRGE, pode-se mencionar doença péptica, dispepsia funcional, colelitíase, cardiopatia isquêmica, e acalasia.<sup>(27)</sup>

A hipomotilidade do corpo do esôfago foi a anormalidade mais comum verificada à esofagomanometria, seguida de hipotonia do EEI. Mesmo os pacientes do grupo DRGE- apresentavam hipomotilidade (55,5% deles) e hipotonia do EEI (38,8%). Tal achado é reconhecido como a alteração mais frequentemente encontrada em DRGE associada a sintomas respiratórios e à motilidade esofágica ineficaz, constituindo-se em um dos fatores que dificulta o clareamento ácido, o que favorece o RGE.<sup>(19)</sup> Em um estudo com pacientes com doença mista do tecido conjuntivo,<sup>(28)</sup> a presença de doença intersticial pulmonar na TCAR foi significativamente maior

entre os pacientes com dilatação esofágica e entre os pacientes com disfunção motora esofágica severa. Um grupo de autores,<sup>(29)</sup> avaliando pacientes candidatas a transplante pulmonar, com doença pulmonar avançada, encontrou uma elevada prevalência (76%) de manometria anormal, com 35% dos pacientes com fibrose apresentando hipotonia do EEL. Em outro estudo,<sup>(6)</sup> entretanto, a motilidade esofágica e o tônus do EEL estavam normais na maioria dos 65 pacientes com FPI avaliados.

Alguns autores consideram que pacientes com doença mais grave, ou maior tempo de diagnóstico, teriam uma prevalência maior de DRGE, devido a maiores alterações da mecânica pulmonar associadas à fibrose avançada. A diminuição da complacência pulmonar resulta num aumento da pressão negativa intrapleural durante a inspiração, que, transmitida diretamente para o esôfago, poderia contribuir para a disfunção do órgão como um todo ou de seu esfíncter inferior.<sup>(6)</sup> No presente estudo, os pacientes foram avaliados em momentos diferentes da história natural da doença, sendo que o tempo de diagnóstico da mesma foi, em média, 3 anos. Não houve, contudo, uma diferença significativamente maior do comprometimento da função pulmonar no grupo de pacientes com DRGE.

Dos 10 pacientes com RGE patológico, 8 apresentaram refluxo em decúbito, e esse achado também já fora descrito por outros autores.<sup>(5,9)</sup> No refluxo noturno, o conteúdo gástrico que reflui é clareado mais lentamente pelo esôfago distal, uma vez que não há a contribuição da força da gravidade, as deglutições são menos frequentes, e a produção de saliva é menor. Além disso, o tônus basal do EES e o reflexo de defesa da tosse estão diminuídos, permitindo que o ácido gástrico reflua mais livremente, sugerindo-se, a partir da conjugação desses fatores, que o RGE seja um possível mecanismo fisiopatológico para o surgimento de fibrose pulmonar.<sup>(5)</sup> Num relato recente de 4 pacientes com FPI tratados exclusivamente com terapia antirrefluxo, obteve-se a estabilização ou a melhora das provas de função pulmonar com o tratamento adequado da DRGE, sendo que nenhum paciente apresentou exacerbações no período de acompanhamento.<sup>(30)</sup>

Concluímos que a prevalência de refluxo ácido patológico na pHmetria esofágica em pacientes com FPI mostrou-se elevada se compa-

rada à prevalência de DRGE na população geral, mas sem atingir as taxas elevadas relatadas em outros estudos. Tal fato pode ser atribuível ao número reduzido de pacientes estudados, sendo necessário um estudo multicêntrico com um número maior de pacientes para tal análise. No que tange às características clínicas e funcionais, os pacientes com DRGE e FPI apresentaram dor torácica e refluxo em ortostatismo mais frequentemente, assim como o clareamento ácido no esôfago distal foi mais prejudicado devido à hipomotilidade esofágica, mais frequente nesses pacientes.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à Santa Casa de Porto Alegre e à Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## Referências

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-64.
2. Rubin AS, Moreira JS, Porto NS, Irion KL, Moreira RF, Scheidt B. Fatores prognósticos em fibrose pulmonar idiopática. *J Pneumol.* 2000;26(5):227-34.
3. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):426.
4. Verma S, Slutsky AS. Idiopathic pulmonary fibrosis--new insights. *N Engl J Med.* 2007;356(13):1370-2.
5. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1804-8.
6. Raghu G, Freudemberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2006;27(1):136-42.
7. Kennedy JH. "Silent" Gastroesophageal Reflux: An Important but Little Known Cause of Pulmonary Complications. *Dis Chest.* 1962;42(1):42-5.
8. Pearson JE, Wilson RS. Diffuse pulmonary fibrosis and hiatus hernia. *Thorax.* 1971;26(3):300-5.
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 Gastrointest Surg.* 2005;9(8):1053-6; discussion 1056-8.

10. Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, Tapia FV, Harkabus MA. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg.* 1996;183(3):217-24.
11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
12. Barros IJ, Felicetti JC, Camargo JJ, Cardoso PF. Parâmetros de normalidade para esofagomanometria. *J Pneumol.* 1995;21(Suppl 1):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(6):583-92.
14. Nasi A, Michelson N, editors. *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(4):325-32.
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. de Barros SG. Gastroesophageal reflux disease--prevalence, risk factors and challenges... [Article in Portuguese]. *Arq Gastroenterol.* 2005;42(2):71.
18. Agüero GC, Lemme EM, Alvariz A, Carvalho BB, Schechter RB, Abrahão L Jr. Prevalence of supraesophageal manifestations in patients with gastroesophageal erosive and non-erosive reflux disease [Article in Portuguese]. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(1):39-43.
19. Moraes-Filho JP, 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.
20. Nader F, da Costa JS, Nader GA, Motta GL. Prevalence of heartburn in Pelotas, RS, Brasil: population-based study [Article in Portuguese]. *Arq Gastroenterol.* 2003;40(1):31-4.
21. Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 2001;111 Suppl 8A:41S-44S.
22. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 1999;116(2):279-84.
23. Santos LH, Ribeiro IO, Sánchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PF. Evaluation of pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: a randomized prospective double-blind placebo-controlled study. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):119-27.
24. Richter JE. Review article: extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 1:70-80.
25. de Carvalho ME, Kairalla RA, Capelozzi VL, Deheinzelin D, do Nascimento Saldiva PH, de Carvalho CR. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract.* 2002;198(9):577-83.
26. de Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, Parra ER, Jatene FB, Kavakama J, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration.* 2009;77(4):389-97.
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. Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med.* 2009;103(6):854-60.
29. Fortunato GA, Machado MM, Andrade CF, Felicetti JC, Camargo JJ, Cardoso PF. Prevalence of gastroesophageal reflux in lung transplant candidates with advanced lung disease. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):772-78.
30. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest.* 2006;129(3):794-800.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Cristiane Dupont Bandeira***

Mestranda em Ciências Pneumológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Adalberto Sperb Rubin***

Professor. Curso de Pós-Graduação em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

### ***Paulo Francisco Guerreiro Cardoso***

Professor Associado. Disciplina de Cirurgia Torácica, Departamento de Cirurgia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***José da Silva Moreira***

Professor Adjunto de Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – (RS) Brasil.

### ***Mirna da Mota Machado***

Médica assistente. Laboratório de Motilidade Digestiva, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.