UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES
RESIDÊNCIA MÉDICA EM GASTROENTEROLOGIA

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DO REFLUXO PARA DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

MARIANA SCARLATELLI DUARTE

VITÓRIA, ES
2018

MARIANA SCARLATELLI DUARTE

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DO REFLUXO PARA DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica de Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial pra conclusão do programa de Residência Médica.

Orientadora: Professora Dra Maria da Penha Zago Gomes.

VITÓRIA, ES

2018

" MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DO REFLUXO PARA DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO"

MARIANA SCARLATELLI DUARTE

Monografia submetida ao Programa de Residência Médica de **GASTROENTEROLOGIA** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo - como requisito para a conclusão do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia.
.

Aprovada em 26 de Junho de 2018 por:

Profa. Dra Maria da Penha Zago Gomes
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
UFES
Orientador

Dra. Ana Tereza Ramos Parpaiola de Mendonça
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
UFES
Membro Interno

Dra . Juliana Fracalossi Schramm
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
UFES
Membro Interno

**“O mais importante da vida não é a situação em que estamos,
mas a direção para a qual nos movemos”**

Oliver Wendell Holmes

RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) corresponde ao refluxo de conteúdo gástrico ácido ao esôfago, gerando sintomas como pirose e regurgitação, que pode levar a complicações (estenoses, metaplasias epiteliais pré-carcinogênicas, sintomas respiratórios). É uma condição relevante aos gastroenterologistas e clínicos, devido alta prevalência. O diagnóstico inicial é clínico, através dos sintomas típicos (pirose e regurgitação) e o teste terapêutico com inibidor da bomba de prótons (IBP) fornece informações importantes nos quadros clássicos. A endoscopia digestiva alta (EDA) é o exame de primeira linha para avaliar consequências da DRGE e excluir diagnósticos diferenciais. Porém, a EDA não permite aferir o refluxo ou associar os sintomas à DRGE. Para tal, está indicado o monitoramento ambulatorial do refluxo através da pHmetria e imepdancio-pHmetria esofágicas. A investigação adicional para DRGE está indicada na presença de sinais de alarme, dúvida diagnóstica, não responsividade ao teste terapêutico com IBP e quando há suspeita de complicações da DRGE. Nestas situações também estão indicados os exames de monitorização ambulatorial como pHmetria e impedancio-pHmetria esofágicas prolongadas. A pHmetria esofágica pode ser realizada via wireless (dispositivos conectados sem fios) ou por sonda. A impedancio-pHmetria detecta refluxo esofágico de conteúdo líquido ou gasoso independente de seu pH, utilizando variações na condutividade elétrica, avaliando refluxos líquidos ou gasosos, ácidos, fracamente ácidos e não-ácidos, permitindo associar sintomas aos episódios de refluxo. O estudo da propedêutica de DRGE, recomendações e análise de pHmetria e impedancio-pHmetria esofágicas como métodos de monitorização ambulatorial do refluxo são úteis para diagnóstico, principalmente em casos limítrofes ou inconclusivos. Conforme o diagnóstico da DRGE vem evoluindo, a utilização de exames para definir uma abordagem terapêutica individualizada a partir dos fenótipos da doença torna-se possível e necessário. O objetivo deste trabalho é avaliar o uso da pHmetria e impedancio-pHmetria para o diagnóstico da DRGE, baseado nos consensos internacionais atuais.

Palavras chave: Refluxo gastroesofágico, monitorização ambulatorial, monitoramento do pH esofágico.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) refers to the reflux of acidic gastric contents to the esophagus, generating symptoms such as heartburn and regurgitation, which can lead to complications (stenoses, pre-carcinogenic epithelial metaplasias, respiratory symptoms). It is a relevant condition for gastroenterologists and clinicians due to its high prevalence. The initial diagnosis is clinical, established with the typical symptoms (heartburn and regurgitation) and the proton pump inhibitor (PPI) therapeutic test provides important information in the classic clinical pictures. Upper gastro-intestinal endoscopy is the first line examination to evaluate reflux consequences and to rule out conditions mimicking reflux symptoms, but the exam cannot measure reflux itself or provide definite evidence that symptoms are caused by reflux; instead, ambulatory reflux monitoring is required for this purpose. Additional investigation is indicated in the presence of alarm signals, diagnostic doubt, non-responsiveness to PPI therapeutic test and when there is suspicion of complications of GERD. In these situations, ambulatory monitoring exams such as pH monitoring and esophageal pH-impedance monitoring are also indicated. Esophageal pH monitoring can be performed wireless (wireless connected devices) or by probe. The pH-impedance monitoring detects esophageal reflux of liquid or gaseous content independent of its pH, using variations in electrical conductivity, evaluating liquid or gaseous refluxes, acidic, weakly acidic and non-acidic, allowing to associate symptoms to episodes of reflux. The study of the propaedeutic of GERD, recommendations and analysis of pH monitoring and esophageal pH-impedance monitoring as methods of ambulatory monitoring of reflux, are useful for diagnosis, especially in borderline or inconclusive cases. As the diagnosis of GERD has evolved, the use of exams to define an individualized therapeutic approach based on the disease phenotypes becomes possible and necessary. The purpose of this work is to evaluate the use of pH monitoring and pH-impedance monitoring for diagnosis of GERD, based on the current international consensus.

Keywords: Gastroesophageal reflux, ambulatory monitoring, monitoring of esophageal pH

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Traçado de pHmetria esofageana, onde pode ser observado episódios de refluxo esofágico, com ph abaixo de 4 ..... **Página 20**

FiGURA 2: Traçado de impedancio-pHmetri, demonstrando episódios de refluxo não ácido ..... **Página 22**

FIGURA 3: Algoritmo para investigação da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) , indicações com ou sem IBP ..... **Página 24**

FIGURA 4: Interpretação dos resultados de exames esofágicos no contexto da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)..... **Página 28**

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Sintomas da DRGE, típicos e atípicos .....**Página 11**

TABELA 2: Escore de DeMeester: quantifica o refluxo gastroesofágico, utilizado em pHmetria esofágica de 24 horas.....**Página 19**

LISTA DE ABREVIATURAS

UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
IBP	Inibidores da bomba de prótons
EUA	Estados Unidos da América
EDA	Endoscopia digestiva alta
JEG	Junção esofagogástrica
EEI	Esfíncter esofageano inferior
HRM	*High resolution manometry*
MAR	Manometria de alta resolução
ROMA	Critérios para desordens gastrointestinais funcionais
AET	Tempo de exposição ácida / *acid exposure time*
SI	Índice de sintomas
SAP	Probabilidade de associação de sintomas
IMC	Índice de massa corporal
GPE	Índice binomial de sintomas
MNBI	Impedância basal noturna
EID	Espaços intercelulares dilatados

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO ..... **Página 11**

2 - JUSTIFICATIVA ..... **Página 13**

3 - OBJETIVO ..... **Página 14**

4 - MATERIAL E MÉTODO ..... **Página 15**

5 - REVISÃO DA LITERATURA ..... **Página 16**

5.1 – Doença do refluxo gastroesofágico ..... **Página 16**

5.2 – Monitorização ambulatorial do refluxo ..... **Página 17**

5.2.1 -Exames de monitorização ambulatorial do refluxo em uso ou não de IBP ..... **Página 22**

5.2.2 - Associação de sintomas durante a monitorização ambulatorial do refluxo ..... **Página 24**

5.2.3 - Impedanciometria basal na monitorização ambulatorial do refluxo ..... **Página 26**

5.3 – Refluxo proximal ..... **Página 27**

6- CONCLUSÕES ..... **Página 28**

7- REFERÊNCIAS ..... **Página 30**

1- INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é definida como uma condição que se desenvolve a partir do refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago, apresentando sintomas e/ou complicações. [1,2,]. A DRGE exibe uma variada sintomatologia, sendo os sintomas típicos pirose e regurgitação. Os sintomas atípicos incluem disfagia, odinofagia, dor torácica, e sintomas extra-esofágicos, como laringite, tosse e pigarro, dentre outros **(TABELA 1)** [3, 4] . No contexto da DRGE sintomas laríngeos, disfagia, perda ponderal e anemia correspondem a sinais de alarme e deve-se prosseguir investigação adicional [5,6,7]. Essa condição exerce grande impacto na qualidade de vida dos pacientes [1,2,].

SINTOMAS		
Típicos	**Atípicos**	
Pirose	**Esofágicos**	**Extra-esofágicos**
Regurgitação	Disfagia	Laringite
	Odinofagia	Faringite
	Dor torácica	Pigarro
	Globus	Tosse
		Distúrbios do sono
		Erosão dental

TABELA 1: Sintomas da DRGE, típicos e atípicos. Fonte: Gyawali et al., 2018.

É alta a prevalência mundial da DRGE (8-33%), com acometimento sobre todas as faixas etárias e ambos os sexos. No Estados Unidos da América (EUA) o custo anual estimado é entre 9-10 milhões de dólares/ano [3, 8] . Pacientes com suspeita de DRGE frequentemente são submetidos a testes terapêuticos empíricos com medicações que suprimem a secreção ácida para diagnóstico [1,2] . O uso repetido de inibidores de bomba de prótons (IBP) -

principais medicações supressoras de ácido utilizadas - tem papel importante no alto custo gerado pela DRGE em nível mundial [3,8.]

O diagnóstico da DRGE baseia-se na identificação de lesões de mucosa esofágica e/ou complicações [3, 2] . A endoscopia digestiva alta (EDA) é considerada o exame de primeira linha para avaliar consequências da DRGE (ex: esofagite erosiva, Barrett) e excluir diagnósticos diferenciais (neoplasias, estenoses de outras etiologias). Porém, não é possível através da EDA aferir o refluxo ou obter evidências definitivas de que os sintomas decorrem da DRGE. Para este fim, está indicado o monitoramento ambulatorial do refluxo através da pHmetria e impedancio-pHmetria esofágicas [1,9].

Devido à abrangência da DRGE, especialistas tem se reunido a tempos para discutir DRGE e recomendações para seu diagnóstico, na forma de consensos.

Em 2017, um grupo internacional de especialistas reuniu-se na cidade de Porto, Portugal, para revisão das recomendações do monitoramento ambulatorial do refluxo gastroesofágico, para o diagnóstico de DRGE [1,9.] Um novo consenso, na cidade de Lyon, França, também por um grupo internacional de especialistas foi proposto com o objetivo de estabelecer indicações atualizadas para exames esofágicos e, extensivamente, definir critérios para o diagnóstico clínico de DRGE. O consenso foi adaptado para a prática clínica de gastroenterologistas no *Lyon GERD consensus meeting,* em novembro de 2017, e apresentado através de artigo para publicação em Janeiro de 2018 [3] .

2 – JUSTIFICATIVA

O estudo dos métodos de monitorização ambulatorial do refluxo é importante, uma vez que a DRGE pode evoluir com complicações graves, como estenoses de esôfago e lesões pré-neoplásicas. Os exames de monitorização ambulatorial do refluxo foram descritos para auxiliar esse diagnóstico correto (principalmente em casos atípicos e refratários) e contribuir para evitar diagnóstico tardio da DRGE, com complicações já instaladas, além de evitar também o uso prolongado e desnecessário de IBPs. Torna-se importante então conhecer os métodos ambulatoriais para monitorização do refluxo, suas técnicas e indicações, de forma a contribuir com o tema para condução pelos médicos gastroenterologistas e clínicos.

3 – OBJETIVO

Este trabalho tem por objetivo revisar, segundo os dois consensos internacionais publicados em 2017 e 2018, sobre os métodos de monitorização ambulatorial do refluxo para diagnóstico da DRGE.

4 – MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de revisão da literatura que versa sobre a monitorização ambulatorial do refluxo para diagnóstico da DRGE. Para tanto, foi realizado uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (US National Library of Medicine, National Institutes of Health) - disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov – em 05 de Março de 2018, realizando-se uma busca com os seguintes localizadores “GERD”, ou “GORD” “reflux monitoring”, “heartburn”, ph-impedance monitoring” e “esophagitis”. Nessa busca foram encontrados 4081 artigos, sendo selecionados pela autora 51 artigos de língua inglesa que discutiam sobre métodos de monitorização ambulatorial do refluxo, diagnóstico da DRGE, uso de IBPs , refratariedade e diagnósticos diferenciais, como síndrome de ruminação e pirose funcional. Foram acessados inicialmente dois consensos de grande impacto: “Roman S et al., Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. Neurogastroenterol Motil 2017: 1-15” e “Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern Diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut 2018: 01-12”. Posteriormente, foram acessados os demais artigos, como complementação aos itens expostos nesses dois primeiros consensos.

.

5 – REVISÃO DA LITERATURA

5.1 – DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

A DRGE é caracterizada pelo movimento retrógrado de conteúdo gástrico em direção ao esôfago, gerando complicações e sintomas com impacto na qualidade de vida dos pacientes. [1,2,5.] Pirose e regurgitação são os sintomas cardinais da DRGE [2,5]. A doença pode manifestar-se com sintomas atípicos como dor torácica, sintomas laríngeos ou respiratórios e ainda, com sinais de alarme (ex: perda de peso, anemia, disfagia), que indicam investigação adicional [5, 6, 7.] A sintomatologia da DRGE está relacionada a determinantes como número de episódios de refluxo, acidez, extensão proximal do material refluído, hipersensibilidade esofageana e estado cognitivo [1,3, 5].

As principais complicações da DRGE estão relacionadas à lesão de mucosa esofageana pela exposição ao conteúdo ácido proveniente do estômago, sendo alguns exemplos esofagite erosiva, metaplasia intestinal com esôfago de Barrett e estenose esofageana [1, 2, 5.] Foram definidos critérios relacionados às lesões de mucosa, avaliadas por EDA, para diferenciar DRGE e refluxo gastroesofágico fisiológico[11.] São critérios relacionados às lesões de mucosa para diferenciar DRGE de refluxo fisiológico (ao menos 1 dos seguintes): 1- esofagite erosiva grau C ou D de Los Angeles, que correspondem a erosões contínuas ou convergentes entre os ápices de pelo menos duas pregas, envolvendo menos do que 75% do órgão (C) e erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão (D). 2- estenose péptica do esôfago; 3 – esôfago de Barrett, que corresponde a metaplasia intestinal, definida pela substituição do epitélio escamoso esofágico pelo epitélio colunar com células caliciformes devido à exposição ácida, maior do que 1cm [1,11,].

O tempo de exposição ácida é o principal fator determinante da lesão da mucosa esofageana e, consequentemente, das complicações da DRGE [3,4] .

Sintomas intermitentes de refluxo gastroesofágico acometem mais de 40% da população norte americana, sendo que 10 a 20% desta população apresentam sintomatologia pelo menos semanalmente [4,5,6.]

Sabe-se que a fisiopatologia da DRGE é multifatorial. Os principais mecanismos associados são junção esofagogástrica (JEG) ineficaz – seja por defeitos anatômicos ou fisiológicos – defeitos na peristalse esofágica e relaxamento transitório do EEI, que ocorre como resposta à distensão gástrica e é um evento observado na maioria dos pacientes com DRGE [5,12].

A DRGE pode ser diagnosticada através de teste terapêutico com IBP em pacientes com sintomas típicos. A investigação adicional está indicada na presença de sinais de alarme, em casos duvidosos, em pacientes não responsivos ao teste terapêutico e quando há suspeita de complicações da DRGE [3,12]. A EDA, apesar de primeira linha para detecção de complicações (ex: esôfago de Barrett, esofagite erosiva, estenoses de esôfago) e diagnóstico diferencial, como neoplasias e outras estenoses, não é capaz de aferir o refluxo e fazer associação de sintomas com refluxo. Para este fim, foram propostos os testes esofágicos, incluindo monitorização ambulatorial de refluxo, através da pHmetria e impedancio-pHmetria esofágicas [1,9].

5.2 – MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DO REFLUXO

Os exames de monitorização ambulatorial do refluxo são usualmente executados em casos selecionados, como resposta ausente ou incompleta a IBPs, sintomas atípicos, (tosse e eructações) e suspeita de síndrome de ruminação. O monitoramento ambulatorial do refluxo proporciona maior acurácia para o diagnóstico de DRGE, através de pHmetria e impedancio-pHmetria esofágicas, via *wireless* (quando a informação é repassada entre aparelhos eletrônicos sem a ligação por fio) ou por sonda [1,3,13,14,15,16,17].

A pHmetria esofágica revolucionou o estudo da DRGE, uma vez que fornece informações específicas e confiáveis sobre a exposição ácida esofágica durante o período de 24 horas [18]. O exame é realizado através de sonda com sensores de antimônio, capazes de detectar o pH, localizados distalmente. A sonda deve ser calibrada antes de cada exame, utilizando-se soluções com pH 1 e 7. A sonda é posicionada através da narina, de maneira que permaneça 05 centímetros acima da borda do EEI, localizado previamente por manometria esofágica. O aparelho possui um eletrodo que deve ser colocado em contato

com a pele, atuando como eletrodo torácico de referência. A sonda com medidor de pH e o eletrodo de referência conectam-se ao aparelho, que grava o exame durante o período de cerca de 24 horas **(FIGURA 1)** [5, 19, 22,37].

Um episódio de refluxo durante a pHmetria esofágica de 24 horas é definido pela queda do pH esofágico abaixo de 4, excluindo-se períodos de refeições, ingestão de líquidos e artefatos. O tempo de exposição ácida (AET) é uma ferramenta importante e corresponde à porcentagem do tempo em que o pH está abaixo de 4 durante o estudo. É importante observar sinais de migração da sonda ou do dispositivo wireless, através de valores de pH extremos, o que invalidaria o exame [1, 22].

A pHmetria esofágica confirma o diagnóstico da DRGE, além de avaliar os sintomas que ocorrem simultaneamente a um episódio de refluxo [1,3,19]. Porém, não é possível determinar o mecanismo pelo qual ocorrem os eventos citados. O AET representa o resultado principal em uma pHmetria de 24 horas. A ampliação do tempo de exame para 48-96 horas com sistema wireless aumenta a eficiência e reprodutibilidade da monitorização, principalmente se a sonda não é bem tolerada ou se resultado se mostrou negativo apesar de alta suspeição para DRGE [3, 20,21].

Johnson e DeMeester desenvolveram um escore para quantificar o refluxo gastroesofágico, que considera seis parâmetros: AET, (%), AET em posição ortostática (%) e em posição supina (%), número de episódios de refluxo, número de episódios de refluxo prolongado (tempo maior ou igual a 5 minutos) e mais longo episódio de refluxo (em minutos), sendo descrito como escore de DeMeester [1,23]. O escore de DeMeester com valor maior do que 14,7 é considerado positivo para o diagnóstico de DRGE. Dentre todos os parâmetros analisados, o AET é o mais reprodutível e mais específico, com valor preditivo positivo para resposta a IBP e melhora sintomática com terapia antirefluxo, por isso é utilizado em concordância como o indicador principal que quantifica o refluxo ácido gastroesofágico [1, 19, 22,23,24] .

Nº de episódios de refluxo	(normal < 50 episódios)
Nº de episódios com mais de 5 minutos	(normal <3 episódios)
Episódio de refluxo com maior duração	(normal < 19,8 min.)
% tempo total de pH < 4,0	(normal < 4,5%)
% tempo total de pH < 4,0 na posição supina	(normal < 3,5%)
% tempo total de pH < 4,0 na posição ortostática	(normal < 8,4%)
Score de DeMeester	(normal < 14,7)

TABELA 2: Escore de DeMeester: quantifica o refluxo gastroesofágico, utilizado em pHmetria esofágica de 24 horas. Fonte: DeMeester et al., 1976.

Em pHmetria através de sonda, sem uso de IBP, em pacientes assintomáticos ou oligosintomáticos (pirose ocasional – até dois episódios/mês), o AET é variável, com boa sensibilidade e especificidade. Portanto, considera-se que AET menor do que 4% é normal e AET menor do que 6% possivelmente normal, em oposição ao AET em pacientes com esofagite erosiva, que varia entre 9,6% a 27,6% [1,25,26] . Baseado nesses dados, refere-se ao AET maior do que 6% como anormal [1,3.] Entre os pacientes sem doença e os com DRGE sintomática sem esofagite, existe uma "área de transição", em que o AET varia entre 4-6%, sendo necessários mais dados para reforçar o diagnóstico. Portanto, devido às possíveis variações do AET, deve-se basear em decisão clínica, e não exclusivamente nos achados do exame, para diagnóstico. [1,21, 23,27].

Algumas condições como qualidade do sono, presença de esôfago de Barrett, esofagite erosiva intensa, refeições tardias e Índice de Massa Corpórea (IMC) elevado podem estar relacionadas a refluxo em posição supina [1,28,29].

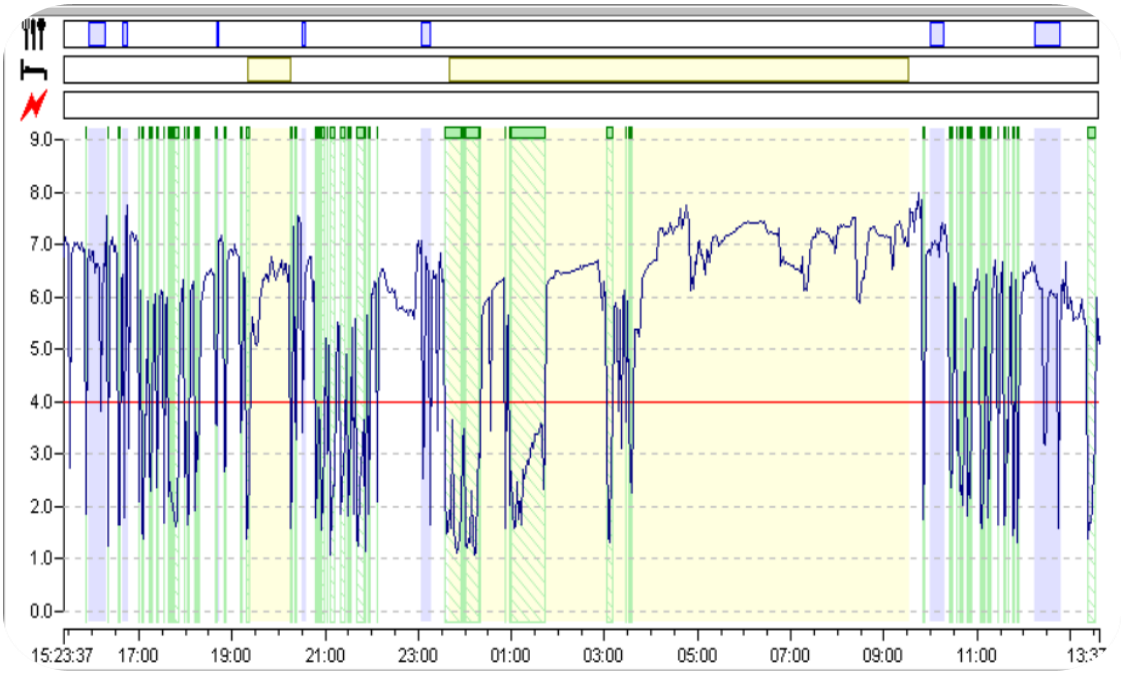

FIGURA 1: Traçado de pHmetria esofageana, onde pode ser observado episódios de refluxo esofágico, com ph abaixo de 4.

Fonte: Clínica CEMAD, 2017 (Cortesia de Dr. Maurício Bravim)

A impedancio-pHmetria foi descrita inicialmente em 1991 por Silny [30]. Baseia-se na avaliação da impedanciometria da mucosa esofágica, que segue a lei de Ohm, que define que a impedanciometria (ou resistência) de um meio é inversamente proporcional à condutividade elétrica do mesmo. Desta forma, a impedancio-pHmetria detecta refluxo esofágico de conteúdo líquido ou gasoso independente de seu pH, utilizando apenas as variações na condutividade elétrica [30] .

A monitorização através de impedancio-pHmetria intraluminal multicanais consiste em uma sonda (2-mm-width MII-pH) com eletrodos posicionados a 3, 5, 7, 9, 15, e 17 cm da JEG. O pH intraluminal é medido 05 cm acima e 10 cm abaixo da JEG, após localização por manometria esofágica. Entre cada par de eletrodos, é gerada uma corrente elétrica e a impedanciometria do fluxo

corrente é medida. O trânsito do conteúdo intraesofágico é detectado através de mudanças na impedanciometria ao longo da sonda. A direção da mudança na impedanciometria diferencia entre deglutição e refluxo. Por exemplo, a deglutição de líquidos gera uma queda na impedância intraluminal que se propagada dos sensores proximais aos distais [18].

Na impedancio-pHmetria um episódio de refluxo é definido pela queda de mais de 50% da impedância basal, com retorno à linha de base, e que se propaga distalmente, do estômago ao esôfago. A avaliação simultânea do pH possibilita a classificação do refluxo em ácido, fracamente ácido ou não-ácido **(FIGURA 2)** [18].

A impedancio-pHmetria de 24 horas é descrita atualmente como padrão ouro para detecção de episódios de refluxo, uma vez que a impedanciometria permite avaliação do movimento anterógrado e retrógrado do bolus alimentar, a definição do tipo do bolus (líquido, gasoso ou misto) e a pHmetria acrescenta a análise química de acordo com o pH. Comparativamente à pHmetria isolada, a impedancio-pHmetria é referida como método superior para o monitoramento de refluxo em pacientes com DRGE, especialmente por sua capacidade de detectar episódios de refluxo fracamente ácido, fracamente alcalino, refluxo gasoso e re-refluxo (novo episódio de refluxo que ocorre antes que haja retorno da linha de base). A escolha para realização da impedancio-pHmetria por método *wireless* ou via sonda depende de custo, disponibilidade e tolerância pelo paciente [1,9, 31, 32.]

A interpretação da impedancio-pHmetria considera valores de AET semelhantes à pHmetria isolada, independente do uso ou não de IBP [1,43.] A avaliação do número de episódios de refluxo durante a imepedancio-pHmetria é inconsistente e insuficiente para mostrar sua utilidade no diagnóstico de DRGE, [1,33] . Baseado em dados que demonstram remissão de sintomas de DRGE com redução do número de episódios de refluxo em pós-operatório de fundoplicatura, parece razoável que um número aumentado de episódios de refluxo (acima de 80) durante a impedancio-pHmetria seja considerado anormal, enquanto um valor abaixo de 40 seja considerado normal [1,34] . Apesar disso, o número de episódios de refluxo como variável isolada não tem relação

com resposta ao tratamento e métodos adicionais devem ser utilizados para diagnóstico da DRGE [1,30], Recomenda-se utilizar o número de episódios de refluxo detectados à impedancio-pHmetria como método adicional, e não como ferramenta primária para o diagnóstico da DRGE [1,35.]

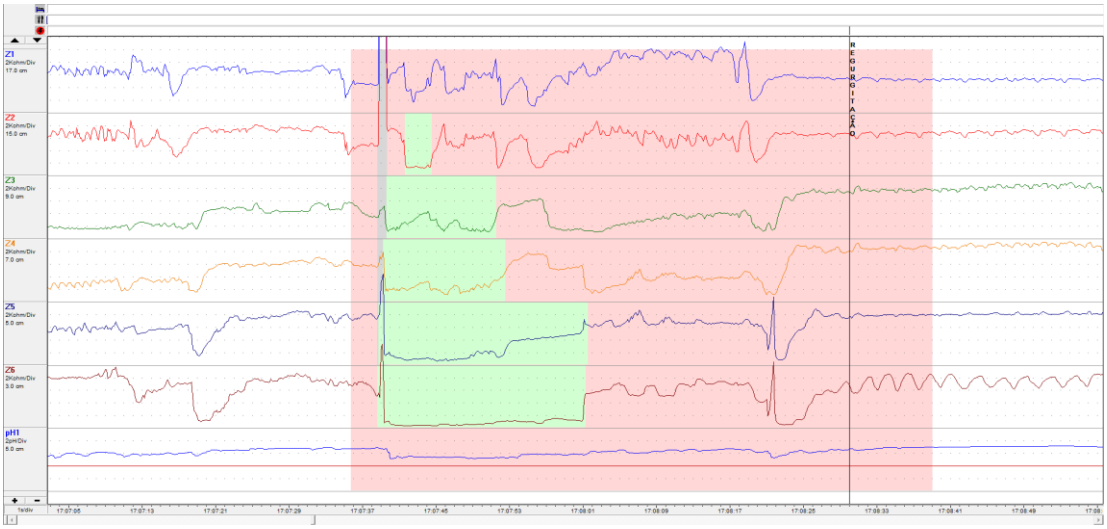

FIGURA 2: Traçado de impedancio-pHmetria, demonstrando episódios de refluxo não ácido.
Fonte: Clínica CEMAD, 2017 – Cotesia de Dr Maurício Bravim.

A impedancio-pHmetria tem papel no diagnóstico diferencial entre síndromes de eructação, ruminação e DRGE. Na impedancio-pHmetria, o número de episódios de refluxo corresponde a uma variável a ser analisada individualmente, uma vez que o sistema a superestima. Portanto, vale considerar o número de episódios de refluxo como ferramenta conjunta para o diagnóstico de DRGE pela impedancio-pHmetria quando o AET é inconclusivo (ex: entre 4 e 6%) [3].

5.2.1 – EXAMES DE MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DO REFLUXO EM USO OU NÃO DE IBP

Para avaliação esofágica do refluxo, é importante definir se os exames de monitorização ambulatorial do refluxo serão realizados em uso ou não de medicação que proporciona supressão ácida [1,3,5]. Exames de monitorização

sem IBP demonstram maior número de sintomas relatados e, portanto, maior capacidade de associação de sintomas. Além disso, também mostram o AET real, sem a supressão ácida. Portanto, a monitorização ambulatorial do refluxo sem IBP é recomendada para confirmar o diagnóstico de DRGE, para avaliação prévia ao tratamento cirúrgico – em casos com sintomas persistentes, EDA normal, esofagite erosiva A ou B, Barrett menor do que 01 cm, apresentações atípicas – ou sintomas frequentes após cirurgia antirefluxo [1,37].

Em pacientes com alta probabilidade ou evidências prévias de DRGE (pHmetria prévia positiva, esofagite erosiva C ou D, Barrett maior do que 01 cm e estenose péptica) e resposta incompleta ou ausente a IBPs, os testes diagnósticos para monitorização ambulatorial do refluxo devem ser realizados em uso da medicação, em dose dobrada, com o objetivo de definir refratariedade a IBP – avaliar quantidade de episódios de refluxo em uso da medicação – e estabelecer relação temporal entre sintomas e refluxo [1,32], além de excluir supressão ácida inadequada e má aderência ao tratamento.

Recomenda-se a impedancio-pHmetria para definir a causa da falha do IBP, uma vez que em uso de IBP a maioria dos episódios de refluxo mostra-se fracamente ácido [3,42]. Os possíveis resultados da impedancio-pHmetria em uso de IBP podem ser refluxo ácido presente, refluxo não-ácido sintomático apesar do controle ácido ou ausência de refluxo **(FIGURA 3)**[1, 32,39] .

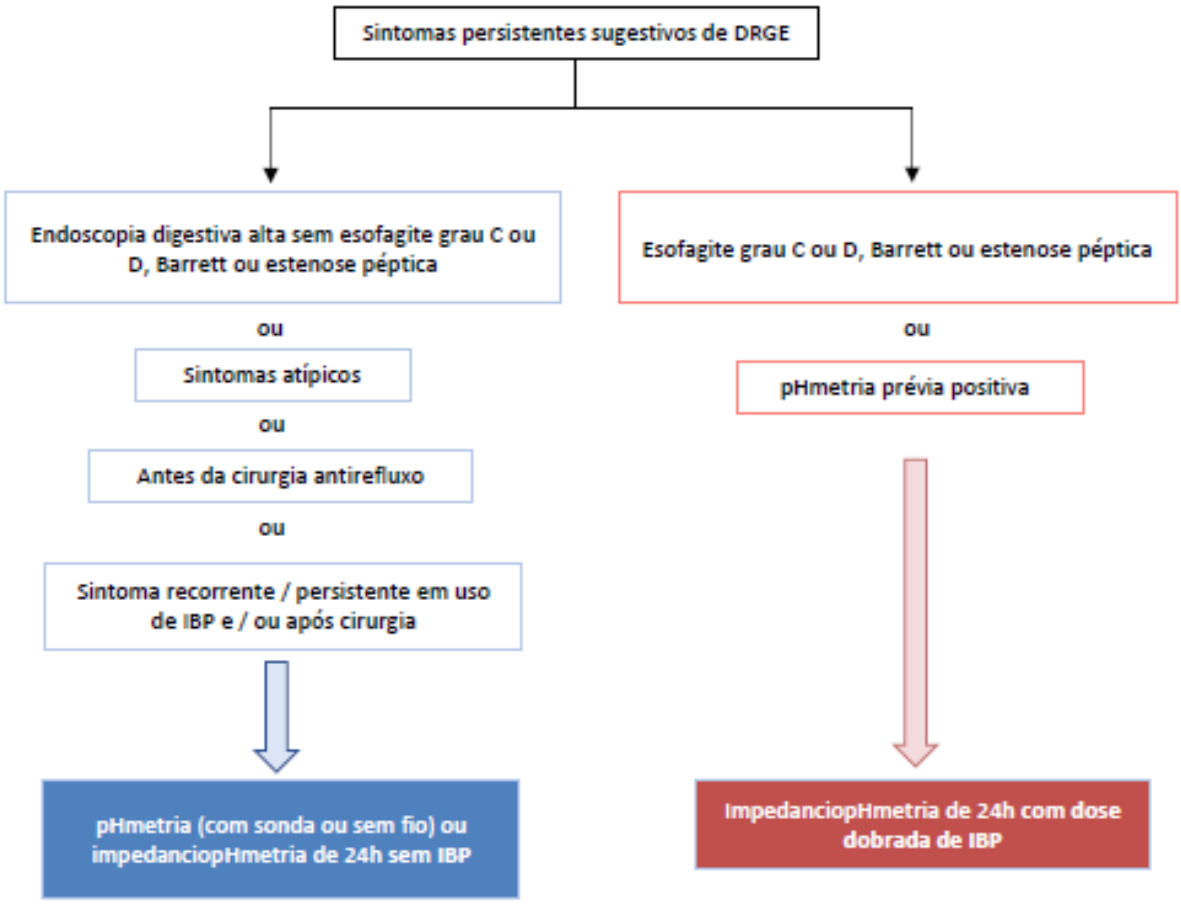

FIGURA 3: Algoritmo para investigação da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), indicações com ou sem IBP. Fonte: Roman et al., 2017.

5.2.2 – ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DURANTE A MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DO REFLUXO

O relato de sintomas durante um exame de monitorização ambulatorial de refluxo de 24 horas permite estabelecer relação temporal entre episódios de refluxo e sintomas. A avaliação leva em consideração apenas sintomas possivelmente relacionados com episódios de refluxo, como tosse, dor torácica, pirose e regurgitação. Não é possível estabelecer associação com sintomas crônicos ou de início mal definido, como dispneia ou rouquidão. Deve-se utilizar o sintoma predominante ou mais incômodo. Sendo a tosse o principal sintoma, o uso de sonda de impedancio-pHmetria com sensores de pressão (detector de tosse) pode ser útil para determinar a sequência exata tosse-refluxo [1,40] .

No contexto do cálculo da associação de sintomas através dos exames de monitorização ambulatorial do refluxo, os pacientes devem ser estimulados a relatar o máximo de sintomas possível, uma vez que para uma análise de

associação de sintomas confiável, é importante a avaliação de múltiplos episódios (ao menos 3 por sintoma). Quando realizado sem IBP, os exames de monitorização ambulatorial do refluxo apresentam uma chance maior de análise de associação de sintomas adequada. A associação de sintomas leva em conta todo o período do exame, não limita número máximo de sintomas, apresenta janela de tempo de 2 minutos entre o episódio de refluxo e os sintomas (avaliado pelo traçado do exame), e não é classificada de acordo com a posição em que ocorre o refluxo (como ortostatismo ou posição supina [1,32].

Quando se apresentam poucos sintomas ou episódios de refluxo durante o exame de monitorização ambulatorial do refluxo, a análise pode ser feita através de uma observação rápida do traçado, porém nos demais casos (maioria), faz-se necessária uma correlação quantitativa entre sintomas e eventos (episódios de refluxo), possível através dos parâmetros calculados durante o exame. Os parâmetros são denominados índice de sintomas (SI) e probabilidade de associação de sintomas (SAP). O *binomial symptom index* (BSI) ou *Ghillebert probability estimate* (GPE) é uma fórmula estatística que expressa a probabilidade de relação entre os sintoma e episódios de refluxo. O SI é o percentual de sintomas relacionados a episódios de refluxo. O ponto de corte utilizado é 50%, mostrando resultados positivos quando acima desse valor. A SAP corresponde a um parâmetro estatístico que mostra a força da relação entre sintomas e episódios de refluxo durante o exame de monitorização ambulatorial do refluxo. Seu cálculo é mais complexo em relação ao SI e não pode ser feito manualmente, sendo realizado pelo software. Valores acima de 95% são considerados positivos para a relação entre sintomas e episódios de refluxo [1,36].

SI e SAP apresentam um valor preditivo para tratamento de DRGE, clínico ou cirúrgico, que não depende do AET . Os parâmetros para análise de associação de sintomas podem apresentar variações relacionadas à quantidade de refluxo e sintomas [1,41] que podem ser limitantes. O SI e SAP são índices complementares e não devem ser comparados, uma vez que fazem avaliações diferentes. A melhor evidência de associação clínica relevante entre sintomas e episódios de refluxo nos exames de monitorização ambulatorial do

refluxo corresponde a SI e SAP positivos. Em caso de resultados discordantes (apenas um positivo), torna-se necessário associar outros parâmetros, tais como AET e número de episódios de refluxo. Em pacientes sem evidências patológicas de DRGE – EDA, AET e número de episódios de refluxo normais – a associação de sintomas positiva para regurgitação e pirose sugere hipersensibilidade ao refluxo, definido pelos critérios do consenso de Roma IV [1].

A confiabilidade da análise de associação de sintomas durante uma pHmetria ou impedancio-pHmetria depende da execução correta do exame de monitorização e adequada seleção dos sintomas, além do preenchimento correto do diário de acordo com os sintomas e uso correto do aparelho pelo paciente [1,3]. As limitações no cálculo da associação de sintomas durante exames de monitorização ambulatorial do refluxo estão presentes principalmente quando a exposição ácida é baixa e não há muitos sintomas durante o exame [4, 42.] Caso novos métodos para análise de associação de sintomas sejam desenvolvidos no futuro, testes rigorosos deverão ser realizados para definir superioridade em relação aos métodos já existentes [3.]

5.2.3– IMPEDANCIOMETRIA BASAL NA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DO REFLUXO

A impedanciometria basal, avaliada durante exame de impedancio-pHmetria esofágica para monitorização ambulatorial do refluxo reflete a permeabilidade da mucosa esofágica e pode ser alterada por diversos fatores [43]. A permeabilidade reduzida pode ser observada em casos de lesão à integridade da mucosa, como esofagite erosiva, esôfago de Barrett, esofagite eosinofílica e em casos de estase do bolus, secundária a defeitos graves de motilidade, como acalasia, peristalse ausente e motilidade esofageana ineficaz grave [1,9,44.] Exames de impedancio-pHmetria que se apresentam com valores baixos na impedanciometria basal (menor do que 500ohms) podem ter sensibilidade da detecção automática de episódios de refluxo alterada, apesar de não impedir o reconhecimento dos episódios de refluxo durante análise visual do traçado.

Portanto, nos casos de impedancio-pHmetria com impedanciometria basal reduzida, a magnificação dos traçados pode ser útil na identificação dos episódios de refluxo. Uma vez que a impedanciometria basal reduzida pode significar uma alteração esofágica ou doença, deve ser sempre relatada [1].

A impedanciometria basal da mucosa esofágica durante impedancio-pHmetria para estudo de pacientes com suspeita de DRGE em subgrupo com DRGE erosiva apresenta valores médios mais baixos quando comparados a valores de impedanciometria basal em pacientes saudáveis ou com pirose funcional [1,45]. A impedanciometria basal esofágica relaciona-se com inflamação, diferenciando DRGE (com esofagite erosiva ou não) de esofagite eosinofílica e pacientes saudáveis com especificidade de 95% quando comparada à pHmetria, com 64% [46,47].

Foi proposto por alguns autores um método simples para medir a impedanciometria basal, a chamada impedância basal noturna (MNBI), realizada através da medida da impedanciometria 03 ou 05 cm acima do EEI, realizada durante o sono e a medida basal durante 3 períodos de 10 minutos sem deglutição [1, 46.] A MNBI mostrou-se mais baixa em pacientes com suspeita de DRGE e sintomas típicos, que responderam ao tratamento clínico (com IBP) ou cirúrgico [46,47].

Evidenciou-se que as alterações na impedanciometria esofágica podem ser reversíveis com a cicatrização da mucosa e inibição do refluxo gastroesofágico [48.] A MNBI é recomendada como ferramenta exploratória da impedancio-pHmetria, e torna-se importante avaliar seu desempenho em relação ao AET e associação de sintomas em estudos futuros prospectivos [1,3].

5.3 – REFLUXO PROXIMAL

O papel da monitorização ambulatorial do refluxo faríngeo para o diagnóstico da DRGE com extensão do refluxo gastroesofágico para a faringe é incerto [1,49]. Não há consenso sobre definição de refluxo faríngeo ou de suas limitações, como posição inadequada para cateter, maior incidência de artefatos, baixa reprodutibilidade [50,51]. Portanto, a avaliação ambulatorial para monitorização do

refluxo através de pHmetria faríngea não é recomendada para diagnosticar doença do refluxo gastroesofágico com extensão para a faringe [1,3].

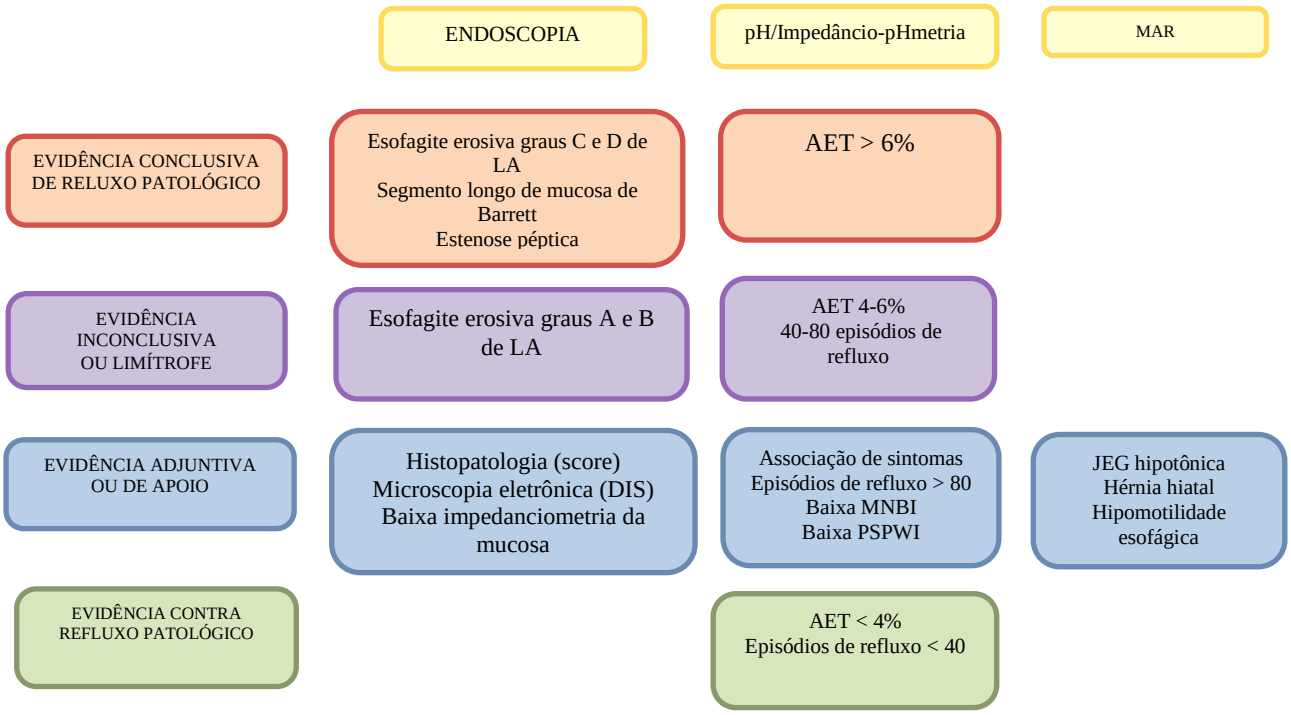

FIGURA 4 Interpretação dos resultados de exames esofágicos no contexto da doença do refluxo gastroesofágico
Fonte: Gyawali et al., 2018
AET, tempo de exposição ácida; EID, espaços intercelulares dilatados; MNBI, impedância basal noturna; MAR, manometria de alta resolução; Índice PSPWI, índice de deglutição pós-refluxo; JEG, junção esofagogástrica.

6 – CONCLUSÕES

A DRGE é uma doença composta por sintomatologia heterogênea e fisiopatologia diversificada, que se apresenta como um desafio diagnóstico, principalmente em pacientes com sintomas atípicos e não respondedores. O uso empírico de IBPs sem adequado diagnóstico contribuiu para um alto custo. A DRGE tem se destacado e sido fonte cada vez mais comum de estudos por especialistas, através de diversos consensos, que tem discutido principalmente métodos diagnósticos. No Brasil, o estudo através dos exames de monitorização ambulatorial do refluxo ainda é inicial, porém crescente e de

grande importância para a condução dos pacientes com suspeita diagnóstica de DRGE, além daqueles com sintomas atípicos e refratários a IBP.

A abordagem futura para caracterizar a propedêutica da DRGE através da monitorização ambulatorial do refluxo deve incluir avaliação de exposição ácida através do uso cada vez mais comum da impedancio-pHmetria, contribuindo com avaliação de refluxo fracamente ácido e não ácido. Conforme o diagnóstico da DRGE vem evoluindo, a utilização de exames para definir abordagem terapêutica individualizada a partir dos fenótipos da doença torna-se possível e necessário.

7 – REFERÊNCIAS

1 – Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, et al., Abulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. Neurogastroenterol Motil 2017: 1-15.

2 - Vakil N, vanZanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;(101):1900-20.

3 – Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM et al., Modern Diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut 2018; (0): 01-12.

4 - Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJPM. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013;(27):401–14.

5 - Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gaywali CP; Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017;(14):665–76.

6 – Katz PO, Gerson LB, Vela MF; Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am. J. Gastroenterol 2013;(108): 308–28.

7 - Vela, M. F. Diagnostic work-up of GERD. Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am 2014; (24): 655–66.

8 - Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, et al. The burden of gastrointestinal and liver Diseases. Am J Gastroenterol 2006; (101): 2128–38.

9 - Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004; (53):1024-31.

10 – Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;(45):172-80.

11 - Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, Wang KK. History, Molecular Mechanisms, and Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus. Gastroenterology 2010 ; (3): 854–69.

12 – Ribolsi M, Holloway RH, Emerenziani S, Balestrieri P, Cicala M. Impedance-high resolution manometry analysis of patients with nonerosive reflux disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol 2014; (12): 52–57.

13 - Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to próton pump inhibitors. *Gut*. 2009;(58):295-309.

14 - Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, Dallemagne B, Fingerhut A, Furnee E et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*.2014;(28):1753-73

15- Zerbib F, Sifrim D, Tutuian R, Attwood S, Lundell L. Modern medical and surgical management of difficult-to- treat GORD. *United European Gastroenterol J*. 2013;(1):21-31.

16 - Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJPM. The pathophysiology, diagnosis and treatment of excessive belching symptoms. *Am J Gastroenterol* 2014;(109):1196-1203;

17- Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Current diagnosis and management of the rumination syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2014;(48):478 - 83.

18 - Ravi K, Katzka DA. Esophageal Impedance Monitoring: Clinical Pearls and Pitfalls. Am J Gastroenterol. 2016;(9):1245-56.

19 - Demeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. Ann Surg 1976;(184):459–70.

20- Sweis R, Fox M, Anggiansah A, Wong, T. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies. Neurogastroenterol Motil 2011;(23):419–26.

21 - Scarpulla G, Camilleri S, Galante P, Manganaro M, Fox M.The impact of prolonged pH measurements on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: 4-day wireless pH studies. Am J Gastroenterol 2007;(102) :2642–7.

22- Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*. 1996;(110):1982-96.

23- Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, Wu WC, Castell DO, Sinclair JW et al. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci*. 1988;(33): 1127-33.

24 - Wang AJ, Wang H, Xu L, Lv NH, He XX, Hong JB et al,. Predictors of clinical response of acid suppression in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2013;(45):296-300.

25 - Schindlbeck NE, Heinrich C, Konig A, Dendorfer A, Pace F, Muller- Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1987;(93): 85-90.

26 - Masclee AA, de Best AC, de Graaf R, Cluysenaer OJ, Jansen JB. Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Determination of criteria and relation to endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1990;(25): 225-30.

27- Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Pouderoux P, Artigue F, Chaput U. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;(22):1011-21.

28 - Frazzoni M, De Micheli E, Savarino V. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux oesophagitis or non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;(18):1091-98.

29 - Burgerhart JS, van de Meeberg PC, Siersema PD, Smout AJ. Nocturnal and daytime esophageal acid exposure in normal-weight, overweight, and obese patients with reflux symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;(26):6-10

30 – Silny J. Intraluminal Multiple Electric Impedance Procedure for Measurement of Gastrointestinal Motility. *Neurogastroenterol Motil*, 1991;(3):151-62.

31- Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Giannini E, Savarino V. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review. *Dig Liver Dis*. 2004;(36):565-69

32 - Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Pouderoux P, Chaput U. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*. 2006;(101):1956-63.

33 - Savarino E, de Bortoli N, Manuele F, Sturniolo GC, Marchi S, Tutuian R, et al., Different Accuracy of Various Impedance-pH Normal Values in Diagnosing GERD in Patients with Proven or Highly Suspected Reflux Disease. *Dig Liver Dis*. 2014: 46-58.

34 - Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, Broeders IA, Gooszen HG, Smout AJ. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut*. 2011;(60):435- 41.

35 - Furnari M, Tolone S, Savarino E. Caution about overinterpretation of number of reflux episodes in reflux monitoring for refractory gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;(14):1040

36 - Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology*. 1994;(107):1741- 45.

37 - Richter JE, Pandolfino JE, Vela MF, Kahrilas PJ, Lacy BE, Ganz R. Utilization of wireless pH monitoring technologies: a summary of the proceedings from the esophageal diagnostic working group. *Dis Esophagus*. 2013;(26): 755-65.

38 - Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. Am J Gastroenterol 2005;(100):283–9.

39- Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, et al., The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;(103) :2685-93.

40 - Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*.2005;(54):449- 54.

41 - Taghavi SA, Ghasedi M, Saberi-Firoozi M, Alizadeh-Naeeni M, Bagheri-Lankarani K, Kaviani MJ et al., Symptom association probability and symptom sensitivity index: preferable but still suboptimal predictors of response to high dose omeprazole. *Gut*. 2005;(54):1067-71.

42 - Slaughter JC , Goutte M , Rymer JA , Oranu AC, Schneider JA, Garrett CG, et al., Caution about overinterpretation of symptom indexes in reflux monitoring for refractory gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;(9):868–74.

43- Farré R , Blondeau K , Clement D , Vicario M, Cardozo L, Vieth M, et al., Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. Gut 2011;(7):885–92.

44 - Savarino E, Gemignani L, Pohl D, Zentlin P, Dulbecco P, Assandri L, et al., Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;(34):476-86.

45 - Kessing BF, Bredenoord AJ, Weijenborg PW, Hemmink GJ, Loots CM,Smout AJ. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. *Am J Gastroenterol*. 2011;(106):2093-97.

46 - Kandulski A, Weigt J, Caro C, Jechorek D, Wex T, Malfertheiner P. Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;(13):1075-81.

47 –Patel A, Wang D, Sainani N, Sayuk GS, Gyawali CP. Distal mean nocturnal baseline impedance on pH-impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;(8):890-98.

48 - van Rhijn BD, Weijenborg PW, Verheij J, van den Bergh Weerman MA, Verseijden C, van den Wijngaard RMJGJ et al.,Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;(12):1815–23.

49 - Patterson N, Mainie I, Rafferty G, McGarvey L, Heaney L, Tutuian R, et al., Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough.*J Clin Gastroenterol*. 2009;(43):414-19.

50 - Desjardin M, Roman S, des Varannes SB, Gourcerol G, Coffin B, Ropert A, et al., Pharyngeal pH alone is not reliable for the detection of pharyngeal reflux events: a study with oesophageal and pharyngeal pH-impedance monitoring. *United European Gastroenterol J* 2013;(6):438-44.

51 - Zerbib F, Roman S, Des Varannes SB, Gourcerol G, Coffin B, Ropert A, et al., Normal values of pharyngeal and esophageal 24-hour pH impedance in individuals on and off therapy and interobserver reproducibility. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;(11):366-72.