

# Artigo Original

## Prevalência de refluxo gastroesofágico em pacientes com doença pulmonar avançada candidatos a transplante pulmonar\*

Prevalence of gastroesophageal reflux in lung transplant candidates with advanced lung disease

Gustavo Almeida Fortunato<sup>1</sup>, Mirna Mota Machado<sup>2</sup>, Cristiano Feijó Andrade<sup>3</sup>, José Carlos Felicetti<sup>4</sup>, José de Jesus Peixoto Camargo<sup>5</sup>, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso<sup>6</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o perfil funcional do esôfago e a prevalência de refluxo gastroesofágico (RGE) em pacientes candidatos a transplante pulmonar. **Métodos:** Foram analisados prospectivamente, entre junho de 2005 e novembro de 2006, 55 pacientes candidatos a transplante pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Os pacientes foram submetidos a esofagomanometria estacionária e pHmetria esofágica ambulatorial de 24 h de um e dois eletrodos antes de serem submetidos ao transplante pulmonar. **Resultados:** A esofagomanometria foi anormal em 80% dos pacientes e a pHmetria revelou RGE ácido patológico em 24%. Os sintomas digestivos apresentaram sensibilidade de 50% e especificidade de 61% para RGE. Dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, 94% apresentaram alteração à manometria, e 80% apresentaram hipotonia do esfíncter inferior, que foi o achado mais freqüente. Pacientes com bronquiectasias apresentaram a maior prevalência de RGE (50%). **Conclusões:** O achado freqüente em pacientes com doença pulmonar avançada é RGE. Na população examinada, a presença de sintomas digestivos de RGE não foi preditiva de refluxo ácido patológico. A contribuição do RGE na rejeição crônica deve ser considerada e requer estudos posteriores para seu esclarecimento.

**Descritores:** Refluxo gastroesofágico; Transplante de pulmão; Manometria; Monitoramento do pH esofágico.

### Abstract

**Objective:** To assess the esophageal function profile and the prevalence of gastro-esophageal reflux (GER) in lung transplant candidates. **Methods:** From July of 2005 to November of 2006, a prospective study was conducted involving 55 candidates for lung transplantation at the Santa Casa de Misericórdia Hospital in Porto Alegre, Brazil. Prior to transplantation, patients underwent outpatient stationary esophageal manometry and 24-h esophageal pH-metry using one and two electrodes. **Results:** Abnormal esophageal manometry was documented in 80% of the patients, and 24% of the patients presented pathological acid reflux. Digestive symptoms presented sensitivity and specificity for GER of 50% and 61%, respectively. Of the patients with chronic obstructive pulmonary disease, 94% presented abnormal esophageal manometry, and 80% presented lower esophageal sphincter hypotonia, making it the most common finding. Patients with bronchiectasis presented the highest prevalence of GER (50%). **Conclusions:** In patients with advanced lung disease, GER is highly prevalent. In the population studied, digestive symptoms of GER were not predictive of pathological acid reflux. The role that GER plays in chronic rejection should be examined and clarified in future studies.

**Keywords:** Gastroesophageal reflux; Lung transplantation; Manometry; Esophageal pH monitoring.

### Introdução

Os avanços na técnica cirúrgica, nos métodos de preservação pulmonar e cuidados intensivos no pós-operatório, bem como protocolos específicos para cuidados com doadores, permitem uma sobrevida de 95% no período pós-operatório imediato do transplante pulmonar, mantendo-se entre 70% e 75% no primeiro ano após transplante.

\* Trabalho realizado no Laboratório de Motilidade Digestiva do Pavilhão Pereira Filho. Santa Casa de Porto Alegre e Programa de Pós-graduação em Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Mestre em Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Médica. Laboratório de Motilidade Digestiva. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Cirurgião torácico. Hospital da Criança Santo Antonio. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

4. Professor Assistente de Cirurgia Torácica. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

5. Professor Adjunto de Cirurgia Torácica. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

6. Professor Associado do Departamento de Cirurgia, Disciplina de Cirurgia Torácica. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil. Endereço para correspondência: Paulo Francisco Guerreiro Cardoso. Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre, Rua Prof. Annes Dias, 285, 1PPF, CEP 90020-090, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel 55 51 3221-2232. Email: cardosop@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 1/10/2007. Aprovado, após revisão, em 30/1/2008.

Entretanto, a sobrevida em 5 anos permanece sendo 50%, cifra inferior à obtida nos transplantes cadavéricos de rim (68%) e coração (63%).<sup>(1)</sup> A mortalidade tardia nos receptores de transplante pulmonar tem sido atribuída a uma deterioração progressiva da função pulmonar causada pela bronquiolite obliterante. Introduzido em 1993,<sup>(2)</sup> o termo síndrome da bronquiolite obliterante (SBO) tem sido utilizado para descrever uma deterioração na função pulmonar pós-transplante que não possa ser explicada por estenose da anastomose brônquica, infecção ou rejeição aguda. A despeito de várias causas propostas para SBO, algumas delas possuem hoje associações bem estabelecidas, tais como pneumonite por citomegalovírus, número e precocidade dos episódios de rejeição aguda, e antigenicidade contra HLA.<sup>(3)</sup> Entre outras causas, a determinação de relação causal com o refluxo gastroesofágico (RGE) tem recebido considerada atenção. Estudos recentes têm demonstrado a melhora da função pulmonar dos pacientes com SBO que foram submetidos a funduplicatura, despertando assim o interesse na avaliação do RGE como possível agente causal da SBO.<sup>(2,4-6)</sup>

Fundamentado na necessidade de obterem-se dados sobre a presença de RGE em pacientes candidatos a transplante pulmonar no Brasil, este estudo avaliou a prevalência e as características do RGE em pacientes candidatos a transplante pulmonar, correlacionando os achados da pHmetria ambulatorial de 24 h com os da avaliação funcional esofágica por esofagomanometria. A partir da obtenção destes, serão desenhados novos estudos com o objetivo de avaliar a incidência de refluxo pós-transplante, bem como sua potencial associação com a disfunção tardia do enxerto.

## Métodos

O protocolo de estudo clínico foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (protocolo 065/05). Entre junho de 2005 e novembro de 2006, foram avaliados 55 pacientes candidatos a transplante pulmonar na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Os pacientes foram avaliados prospectivamente com esofagomanometria estacionária e pHmetria ambulatorial de 24 h. Os critérios de exclusão foram história pregressa de cirurgia gastrointestinal, candidatos a retransplante e pacientes em curso de processo infeccioso agudo.

Na entrevista que antecedia o exame, os pacientes assinaram um termo de consentimento pós-informado, sendo questionados quanto à presença de sintomas gastrintestinais, tais como pirose, disfagia, epigastralgia e regurgitação, além das informações pertinentes à doença de base. Foi solicitada aos pacientes a suspensão de inibidores de bomba de prótons por pelo menos 72 h e de anti-histamínicos por 48 h antes do exame. A esofagomanometria estacionária foi realizada com cateter de 6 canais de pressão (Synectics, Estocolmo, Suécia) com 3 canais radiais distais e 3 proximais, distando 5 cm cada, perfundido por bomba pneumohidráulica capilar (Mui Scientific®, Mississauga, Canadá). As pressões foram obtidas por polígrafo digital (Polygraph®, Synectics, Estocolmo, Suécia) conectado a computador pessoal, contendo programa de leitura das pressões em tempo real (Polygram®-Synectics, Estocolmo, Suécia). O cateter foi introduzido por via nasoesofágica, utilizando-se a técnica de remoção lenta do cateter (*station pull through*), com localização e mensuração da pressão dos esfíncteres e análise do perfil motor do corpo esofágico, utilizando-se parâmetros de normalidade determinados previamente.<sup>(7)</sup> Imediatamente após o término da esofagomanometria, um cateter de pHmetria, com um ou dois eletrodos de antimônio, semidescartável (Synectics, Estocolmo, Suécia ou Alácer Biomédica, São Paulo, Brasil), foi passado por via nasoesofágica, sendo posicionado o eletrodo distal 5 cm acima do limite superior do esfíncter esofágico inferior, o qual fora previamente localizado pela esofagomanometria. Nos cateteres com dois eletrodos, a distância entre o eletrodo proximal e distal foi de 15 cm. O eletrodo foi conectado a um aparelho portátil (Mk III, Synectics, Estocolmo, Suécia), com o qual o paciente permanecia por 24 h consecutivas, durante as quais o paciente anotava em diário os horários de refeições e do decúbito. Ao final da pHmetria, os dados eram transferidos para um computador pessoal, contendo o programa de análise (Esophogram®, Synectics, Estocolmo, Suécia). Os parâmetros analisados e o escore utilizado foram os descritos por Johnson & DeMeester.<sup>(8)</sup>

A análise estatística foi realizada utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste t de Student foi utilizado quando se pôde observar distribuição normal na variável, e o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste U de Mann-Whitney foram

**Tabela 1** – Doenças pulmonares de base em 55 pacientes candidatos a transplante pulmonar.

Patologia	n	%
Doença pulmonar obstrutiva crônica	17	31
Fibrose	17	31
Bronquiectasia	7	13
Pneumoconiose	8	15
Fibrose cística	3	5
Linfangioliomiomatose	3	5
Total	55	100

utilizados para comparações de variáveis contínuas. As análises foram realizadas no total dos pacientes e entre os subgrupos divididos por patologia que obtinham número maior que 5 no escore. A significância estatística foi considerada para valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Os dados relativos à distribuição dos sintomas digestivos e da função pulmonar estão descritos nas Tabelas 1 e 2. Dos 55 pacientes, 23 (42%) possuíam sintomas digestivos, sendo em sua maioria portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou fibrose pulmonar. Todos os 55 pacientes completaram satisfatoriamente o exame manométrico, enquanto que 53 (96%) completaram o exame de pHmetria, uma vez que 2 pacientes não toleraram a presença do cateter. Destes, 40 exames foram realizados com cateter de pHmetria de um canal e 13 exames com cateter de dois canais. A extensão média do esôfago (incluindo os esfíncteres) medida pela manometria foi de  $28,1 \pm 2,4$  cm. A manometria foi considerada anormal em 44 pacientes (80%), sendo que, destes, 25 (57%) eram assintomáticos e 19 (43%) apresentavam sintomas típicos de RGE. A hipotonia do esfíncter esofágico inferior foi a alte-

ração mais comumente encontrada—30 pacientes (54%)—sendo que a média do tônus do esfíncter esofágico inferior em todos os pacientes estudados foi de  $12 \pm 4,7$  mmHg, não havendo diferença significativa entre os pacientes sintomáticos e assintomáticos ( $14 \pm 5,1$  mmHg e  $12 \pm 4,6$  mmHg, respectivamente,  $p > 0,05$ ). A hipotonia do esfíncter esofágico superior, sem alterações detectáveis da coordenação faríngea-cricofaríngea, foi detectada em 8 pacientes (14%). A análise dos achados manométricos agrupados por doença de base identificou um maior número de exames anormais em pacientes portadores de DPOC em relação às demais doenças (Tabela 3). A presença de sintomas digestivos relacionados ao RGE foi observada em 23 pacientes (42%). Destes, 9 (39%) apresentavam dor retroesternal e 23 (96%), pirose. A pHmetria foi anormal em 18 pacientes (34%), sendo que 12 (23%) apresentaram RGE ácido patológico e em 6 (12,5%) houve redução quantitativa dos episódios de refluxo, sugerindo a possibilidade de hipocloridria, coexistência de RGE alcalino ou de ablação ácida farmacológica residual. Quanto à presença de sintomas digestivos, a sensibilidade e especificidade da pHmetria para RGE foram de 50% e 61%, respectivamente, neste grupo, com valor preditivo positivo de 27% e valor preditivo negativo de 81%. A sensibilidade e a especificidade dos sintomas digestivos em relação aos resultados da esofagomanometria foram, respectivamente, 43% e 64%, com valor preditivo positivo de 83% e valor preditivo negativo de 22%. Os resultados da pHmetria, conforme a presença de sintomas digestivos ou não, estão sumarizados na Tabela 4. Apenas 5 pacientes (9%) apresentaram pHmetria anormal sem anormalidade detectável na manometria, enquanto que outros 6 pacientes (11%) não apresentaram qualquer tipo de alteração tanto na manometria quanto na pHmetria. Nos indivíduos submetidos à pHmetria com

**Tabela 2** – Dados demográficos e funcionais de 55 pacientes candidatos a transplante pulmonar.

Patologia	Idade <sup>a</sup>	F/M	CPT% <sup>a</sup>	VR% <sup>a</sup>	CVF% <sup>a</sup>	VEF <sub>1</sub> % <sup>a</sup>	DLCO% <sup>a</sup>
DPOC	54	9/8	90	173	50	24	37
Fibrose	62	9/8	49	46	49	53	26
Pneumoconiose	40	0/8	44	75	25	2	34
Bronquiectasia	41	3/4	44	103	39	20	40
Outros	30	4/2	57	135	48	27	28

<sup>a</sup>Valores medianos. F/M: razão entre sexos feminino e masculino; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; e DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

**Tabela 3** – Achados da manometria esofágica e os respectivos percentuais de exames anormais distribuídos por doença pulmonar de base.

Variável	DPOC	Fibrose	Pneumoconiose	Bronquiectasia	Outros
Tônus EEI (mmHg) <sup>a</sup>	11	14.8	11.5	10	15.9
Tônus EES (mmHg) <sup>a</sup>	63	82	57	89	82
Testes anormais, n (%)	16 (94)	13 (76)	7 (88)	5 (71)	3 (50)
Hipotonia EEI, n (%)	12 (71)	6 (35)	6 (75)	4 (57)	2 (33)
Hipotonia EES, n (%)	3 (18)	3 (18)	0 (0)	1 (14)	1 (17)

<sup>a</sup>Valores representados em média. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; EEI: esfíncter esofágico inferior (valores normais de tônus: 14-40 mm Hg)<sup>(6)</sup>; e EES: esfíncter esofágico superior (valores normais de tônus: 40-180 mm Hg).<sup>(7)</sup>

cateter de 2 eletrodos, o número de episódios de refluxo ácido que atingiram o eletrodo proximal foi percentualmente maior nos pacientes com sintomas digestivos do que nos assintomáticos. Os resultados da pHmetria distribuídos pelas doenças pulmonares de base revelaram que nenhuma doença apresentou mediana do escore de DeMeester acima da faixa normal (pontuação de 14,95), a despeito de os pacientes com bronquiectasias terem apresentado o maior número de pHmetrias anormais (Tabela 5).

## Discussão

O transplante pulmonar é o tratamento de eleição para doenças pulmonares em estágio avançado. Não obstante os avanços em imunossupressão e nos cuidados pós-operatórios, um dos fatores limitantes da sobrevida em 5 anos continua sendo a bronquiólite obliterante, um processo crônico irreversível de fibrose da via aérea distal com progressiva obstrução do fluxo aéreo. A entidade tem sua expressão clínica representada pela SBO, caracterizada por perda do volume expiratório forçado no primeiro segundo igual ou superior a 10% em relação à melhor espirometria pós-transplante e/ou fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada inferior a 75% da média dos dois melhores valores em um intervalo de 3 semanas,<sup>(9)</sup> que não pode ser atribuída a infecção, rejeição aguda ou estenose da anastomose.<sup>(10)</sup> A SBO, atualmente, é responsável por 30% das mortes relacionadas após o terceiro ano pós-transplante pulmonar, chegando a acometer entre 50% e 60% de todos os receptores de transplante pulmonar além do quinto ano pós-transplante.<sup>(1)</sup> A incidência de SBO em 3 anos após transplante pulmonar em nossa instituição é similar à da literatura pós-transplante (31%; dados não publicados). Dentre os fatores que contribuem para a instalação e progressão da SBO, destacam-se

as lesões mediadas imunologicamente. Apesar dos avanços obtidos na imunossupressão ao longo dos anos, a sobrevida tardia do transplante pulmonar permanece inalterada, favorecendo a hipótese de que fatores não-imunológicos possam estar envolvidos. A presença de microaspiração secundária ao RGE tem sido postulada como fator contribuinte na gênese da SBO.<sup>(10)</sup> Alguns autores,<sup>(2)</sup> em análise retrospectiva de receptores de transplante pulmonar, demonstraram que, evolutivamente, a função pulmonar dos receptores era melhor nos que não apresentavam RGE, ou naqueles com refluxo tratado precocemente, se comparados aos transplantados que permaneciam com RGE após o transplante. Os mesmos autores descreveram que receptores sem refluxo patológico ou submetidos ao tratamento precoce do RGE apresentavam mortalidade em 5 anos semelhante à dos receptores de transplante cardíaco e renal. Estudos experimentais também descrevem a associação entre RGE e desenvolvimento de fibrose da via aérea distal após transplante pulmonar.<sup>(11)</sup> O impacto do RGE em outras doenças respiratórias é notório. Recentemente, em estudo prospectivo e randomizado, demonstramos que o tratamento do RGE com bloqueador de bomba protônica melhorou significativamente a qualidade de vida e o índice de sintomas em pacientes asmáticos com RGE.<sup>(12)</sup>

Histologicamente, duas formas de bronquiólite obliterante têm sido identificadas em transplantados de pulmão. Uma relativamente acelular, restringindo-se a um processo fibroso limitado ao bronquíolo terminal, e outra que está associada à microaspiração, representada por um processo inflamatório celular focal que estende-se até o espaço alveolar.<sup>(13,14)</sup>

Mecanismos de defesa, tais como reflexo de tosse e a atividade mucociliar, estão freqüentemente alterados em receptores de transplante pulmonar. A depuração mucociliar apresenta uma atividade

**Tabela 4** - Achados da pHmetria esofágica ambulatorial de 24 h agrupados conforme a presença de sintomas digestivos.

Variável	Normal	Todos (n = 53)		Sintomáticos (n = 22)		Assintomáticos (n = 31)	
		R	n (%)	R	n (%)	R	n (%)
% Tempo total	<4,2	1,1	11 (21)	1,2	5 (23)	0,9	6 (19)
% Tempo ortostatismo	<6,3	1,6	8 (15)	1,8	23 (23)	1,4	3 (10)
% Tempo posição supino	<1,5	0,1	11 (21)	0,1	6 (27)	0,1	5 (16)
Número episódios	<50	30	13 (25)	30,5	5 (23)	30	8 (26)
Número episódios > 5min	<3	0	7 (13)	0	3 (14)	0	4 (13)
Episódio mais longo (min)	<9,2	3	11 (21)	3	6 (27)	3	6 (19)
Escore DeMeester	<15	5,5	12 (23)	5,7	6 (27)	5,5	6 (19)
Nº episódios (proximal)	-	7	-	7	-	7,5	-
% episódios (proximal)	-	27	-	37	-	22,5	-

R: resultados, valores representados em média.

reduzida em até 15% do normal nesta população, fato este que pode justificar que mesmo exposições curtas do enxerto ao conteúdo gástrico podem resultar em intensa reação inflamatória e fibrose. Além de causar injúria por ação direta, o conteúdo gástrico também pode estar envolvido na resposta imune ao enxerto, aumentando a resposta inflamatória local.<sup>(11)</sup> Em adição, outros fatores têm sido descritos experimentalmente como contribuintes para a redução da velocidade do transporte mucociliar, tais como a transecção brônquica e o uso de ciclosporina A, ambos denominadores comuns nos transplantes pulmonares.<sup>(15,16)</sup>

No presente estudo, investigamos a prevalência do RGE e de alterações manométricas na população de pacientes com doença pulmonar avançada candidatos a transplante pulmonar, numa tentativa de, posteriormente, poder-se avaliar o impacto do RGE no desempenho tardio do enxerto pós-transplante pulmonar. Na população examinada, a prevalência de RGE ácido patológico foi de 23%, algo inferior

às relatadas na literatura, de 32%<sup>(14)</sup> e 35%,<sup>(5)</sup> fatos estes que podem ser em função da pequena amostra examinada em nosso estudo. Recentemente, alguns autores<sup>(14)</sup> descreveram a hipotonia do esfíncter esofágico inferior (EEI) como o achado manométrico mais freqüente nestes pacientes (72% dos casos). Quando estratificados por doença pulmonar, os mesmos autores encontraram hipotonia do EEI em 71% dos pacientes com DPOC e em 54% dos portadores de fibrose pulmonar idiopática, achados algo similares aos que observamos (71% e 35%, respectivamente). A presença de RGE estratificado por doença pulmonar revelou uma prevalência de 19% entre os portadores de DPOC e de 32% entre os portadores de fibrose pulmonar idiopática.<sup>(14)</sup> Na população geral de pacientes portadores de DPOC, a prevalência também varia entre 30% e 40%.<sup>(17)</sup> Quanto à correlação entre sintomas e refluxo em candidatos a transplante pulmonar, esta tem sido descrita em 42% dos pacientes sintomáticos e 14% dos assintomáticos.<sup>(10,14)</sup> Assim como em um estudo,<sup>(5)</sup>

**Tabela 5** - Achados da pHmetria esofágica ambulatorial de 24 h distribuídos por patologia pulmonar.

Variável	Normal	DPOC		Fibrose		Pneumoconiose		Bronquiectasia		Outros	
		R	n (%)	R	n (%)	R	n (%)	R	n (%)	R	n (%)
% Tempo total	<4,2	0,8	3 (19)	0,7	2 (12)	1,35	2 (25)	2,65	2 (33)	1,5	2 (33)
% Tempo ortostatismo	<6,3	1,25	3 (19)	1,6	3 (18)	1,4	1 (13)	2,15	1 (17)	1,7	0 (0)
% Tempo supino	<1,5	0,1	3 (19)	0	1 (6)	0,05	2 (25)	3,2	3 (50)	0,5	2 (33)
Nº episódios	<50	22,5	5 (31)	27	4 (24)	29,5	2 (25)	44	2 (33)	30,5	0 (0)
Episódios > 5 min	<3	0	2 (13)	0	2 (12)	0,5	0 (0)	0	1 (17)	0	2 (33)
Episódio mais longo (min)	<9,2	2	3 (19)	3	2 (12)	5,5	2 (25)	4	2 (33)	2,5	2 (33)
Escore DeMeester	<15	4,1	3 (19)	4,3	2 (12)	7,6	2 (25)	13,8	3 (50)	7,3	2 (33)

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; e R: resultados, valores representados em média.

nossa amostra também não demonstrou associação entre refluxo e alterações à esofagomanometria em pacientes com doença pulmonar avançada.

Outras manifestações respiratórias também podem ser acompanhadas de dismotilidade esofágica. Em estudo recente realizado em nosso Laboratório de Motilidade Digestiva, dentre os 622 portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos de RGE, observou-se dismotilidade do corpo do esôfago em 186 esofagomanometrias (30%). A prevalência de anormalidade no corpo do esôfago foi superior nos exames dos asmáticos com e sem sintomas digestivos (32,7%), quando comparada aos demais, enquanto que 42% das esofagomanometrias de pacientes com sintomas digestivos de RGE apresentaram dismotilidade no corpo do esôfago.<sup>(18,19)</sup> A prevalência de RGE na população de pacientes candidatos a transplante pulmonar possui importância, uma vez que define o perfil fisiológico do esôfago nesta população, possibilitando uma comparação destes resultados com a evolução e mortalidade tardias pós-transplante pulmonar. Quando analisados os dados da pHmetria de dois eletrodos, observou-se que os pacientes sintomáticos eram os que mais apresentavam exposição ao refluxo ácido no eletrodo proximal, como já descrito por alguns autores.<sup>(14)</sup> A avaliação com pHmetria de dois eletrodos desta população de pacientes é útil por ser capaz de detectar episódios de refluxo que atingem o esôfago proximal, sugerindo a possibilidade de microaspiração. Este achado foi analisado por outros autores,<sup>(20)</sup> que demonstraram a presença de microaspiração em asmáticos com RGE através de pHmetria intratraqueal prolongada. Entretanto, tais achados devem ser analisados com cautela uma vez que, ao contrário dos dados obtidos no eletrodo distal, não há padrão de normalidade estabelecido para a pHmetria no eletrodo proximal. Ademais, a possibilidade de deslocamento cranial do eletrodo proximal com as deglutições freqüentemente causa artefatos de captação que dificultam ainda mais a interpretação dos dados. A ablação ácida farmacológica destes pacientes não tem alterado significativamente a sua evolução, sugerindo que outros fatores, como o refluxo alcalino, possam estar envolvidos na etiopatogenia das alterações no enxerto. Nosso estudo demonstra que 30% das pHmetrias anormais apresentavam redução significativa ou ausência de RGE ácido, sugerindo a hipótese da coexistência de RGE alcalino ou misto.

Outros meios diagnósticos mais acurados, como a bioimpedância que detecta o RGE pelo fluxo esofágico e não pela alteração de pH, podem no futuro apresentar informações adicionais.

Uma dificuldade inerente à avaliação prospectiva do RGE em candidatos a transplante pulmonar é a necessidade de estudos com grande número de pacientes para que haja poder estatístico, uma vez que o escore de DeMeester na população normal possui um grande desvio-padrão. Uma forma de contornar-se este problema é empreenderem-se estudos multicêntricos. De fato, a prevalência de RGE na população de pacientes candidatos ao transplante pulmonar parece ser maior do que na população geral, que varia em torno de 5%,<sup>(17)</sup> e sua correlação com o desenvolvimento de rejeição pulmonar crônica pós-transplante ainda deve ser melhor estudada.

Concluimos que, neste estudo, a prevalência de RGE ácido nos candidatos a transplante pulmonar foi superior à da população geral, sendo que nesta população a presença de sintomas não foi preditiva de RGE nem de alterações na esofagomanometria. A maior prevalência de RGE ocorreu em pacientes com bronquiectasias, enquanto que as alterações à esofagomanometria prevaleceram nos portadores de DPOC, nos quais a hipotonia do EEI foi a mais freqüentemente encontrada.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à Santa Casa de Porto Alegre e à Pós-graduação em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (professor José S. Moreira e secretário Sr. Marco Aurélio) o fornecimento dos cateteres de pHmetria utilizados neste estudo, e à Dra. Alice Zelmanowicz a análise estatística.

## Referências

1. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report--2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(8):880-92.
2. Davis RD, Jr., Lau CL, Eubanks S, Messier RH, Hadjiliadis D, Steele MP, et al. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(3):533-42.
3. Palmer SM, Miralles AP, Howell DN, Brazer SR, Tapson VF, Davis RD. Gastroesophageal reflux as a reversible cause of

- allograft dysfunction after lung transplantation. *Chest*. 2000;118(4):1214-7.
4. Hadjiliadis D, Duane Davis R, Steele MP, Messier RH, Lau CL, Eubanks SS, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Clin Transplant*. 2003;17(4):363-8.
  5. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest*. 2003;124(5):1689-93.
  6. Cantu E, 3rd, Appel JZ, 3rd, Hartwig MG, Woreta H, Green C, Messier R, et al. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(4):1142-51.
  7. Barros IJ, Felicetti JC, Camargo JJP, Cardoso PFG. Parâmetros de normalidade para esofagomanometria. *J Pneumol*. 1995;21(supl.1):s19.
  8. 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.
  9. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(3):297-310.
  10. DOvidio F, Keshavjee S. Gastroesophageal reflux and lung transplantation. *Dis Esophagus*. 2006;19(5):315-20.
  11. Hartwig MG, Appel JZ, Davis RD. Antireflux surgery in the setting of lung transplantation: strategies for treating gastroesophageal reflux disease in a high-risk population. *Thorac Surg Clin*. 2005;15(3):417-27.
  12. Santos L, Ribeiro I, Sánchez P, Hetzel J, Felicetti J, 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):119-27.
  13. DOvidio F, Mura M, Tsang M, Waddell TK, Hutcheon MA, Singer LG, et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(5):1144-52.
  14. DOvidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(4):1254-60.
  15. Pazetti R, Pego-Fernandes P, Ranzani O, Parra E, Lorenzi-Filho G, Jatene F. Cyclosporin A reduces airway mucus secretion and mucociliary clearance in rats. *Clinics*. 2007;62(3):345-52.
  16. Rivero D, Lorenzi-Filho G, Pazetti R, Jatene F, Saldiva P. Effects of bronchial transection and reanastomosis on mucociliary system. *Chest*. 2001;119(5):1510-5.
  17. Keller R, Breitenbucher A. Gastroesophageal reflux and lung diseases. *Pneumologie*. 1990;44 Suppl 1:153-7.
  18. Ribeiro I, Cardoso PFG, Hetzel JL, Moreira JS, Felicetti JC. Perfil da esofagomanometria e pHmetria esofágica de 24 horas em pacientes portadores de asma, tosse crônica e sinusopatia. *J Pneumol*. 2001;supl 1(s11).
  19. Ribeiro I, Hetzel JL, Camargo JJP, Felicetti JC, Cardoso PFG. PHmetria esofágica de 24 horas na investigação dos pacientes com sintomas respiratórios. *J Pneumol*. 2000;26(supl3):s16.
  20. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax*. 1995;50(2):201-4.