

Título: Caraterização clínica, epidemiológica e manométrica da disfagia esofágica não obstrutiva, e seu impacto na qualidade de vida

Investigador principal: José Pedro Azevedo Rodrigues^{1,2}

Investigadores: Miguel Mascarenhas Saraiva³, Rui Tato Marinho⁴, André Mascarenhas¹, António Oliveira⁵, Armando Peixoto⁶, Bárbara Morão⁷, Catarina Félix¹, Carolina Palmela⁷, Eduardo Pires⁵, Helena Lima³, João Dias Pinto⁸, Maria Margarida Carvalho¹, Samuel Fernandes⁴, Sónia Bernardo⁴.

1 - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

2- Hospital Lusíadas Lisboa

3- Manoph, Porto

4- Centro Hospitalar de Lisboa Norte

5- Hospital da Luz Lisboa

6- Centro Hospitalar de São João, Porto

7- Hospital Beatriz Ângelo, Loures

8- Hospital Amato Lusitano, Castelo Branco

1. Resumo

A disfagia esofágica não obstrutiva é uma condição prevalente para a qual o estudo por manometria de alta resolução se apresenta como técnica padrão por excelência, ao permitir detetar doenças motoras do esófago e de as padronizar pela classificação de Chicago, recentemente atualizada na versão 4.0¹.

As consequências da disfagia incluem desnutrição, desidratação, aspiração e subsequente pneumonia ou morte por asfixia², o que conduz a um aumento da probabilidade de morte intra-hospitalar em 1,7 vezes, bem como do tempo e custo do internamento (mais 3,8 dias e 6243 USD respetivamente)^{3,4}. No entanto, o impacto da disfagia é mais vasto, com consequências em diversos aspetos da vida pessoal e profissional, o que reforça ainda mais a necessidade de uma abordagem precoce e multidisciplinar.^{5,6,7} Cerca de 40% dos afetados reporta ansiedade durante as refeições e 36% evita alimentar-se na presença de outros indivíduos⁸. Os resultados reportados pelo doente (PRO – patient-reported outcome) permitem quantificar a experiência deste perante a sua condição. Uma meta análise recente identificou na literatura um total de 34 escalas para medida de PRO relacionadas com disfagia⁹, maioria concebidas para condições específicas, como a acalásia ou doença de parkinson. Entre as escalas para disfagia geral, apenas a PROMIS-GI *disrupted swallowing* é apresentada como um instrumento robusto quando avaliados os diferentes domínios.

Neste sentido a equipa de investigação propõe a realização de um estudo observacional prospetivo, para a caracterização epidemiológica e manométrica da população com disfagia esofágica não obstrutiva através de manometria de alta resolução a nível Nacional e avaliação do impacto desta condição na qualidade de vida, através de escalas traduzidas e validadas para língua portuguesa.

2. Objetivos

Objetivos primários:

- Caracterização epidemiológica e manométrica da população com disfagia esofágica não obstrutiva através de manometria de alta resolução.
- Avaliação do impacto da disfagia esofágica não obstrutiva na qualidade de vida geral e associada a doença.

Objetivos secundários:

- Avaliação do impacto na qualidade de vida geral e associado a doença por patologia motora do esófago de acordo com a Classificação de Chicago V4.
- Avaliação da prevalência de sintomas de refluxo gastro-esofágico nos indivíduos com disfagia esofágica não obstrutiva.
- Caracterização das medidas terapêuticas instituídas (médica, endoscópica ou cirúrgica) e avaliação do seu impacto na qualidade de vida geral e específico de doença, 6 meses após o seu início.

3. Metodologia:

Tipo de estudo:

- Estudo observacional longitudinal e prospetivo nacional, com seguimento de 6 meses.

Definição da população:

- A população do projeto de investigação é constituída pelos doentes adultos com disfagia esofágica referenciados a centros com manometria de alta resolução em Portugal.

Critérios de exclusão:

- Identificação de causa obstrutiva em endoscopia digestiva alta.
- Cirurgia esofágica ou funduplicatura prévia.
- Presença de disfagia orofaríngea concomitante.
- Incapacidade de compreensão (por doenças neurológica, psiquiátrica ou alteração cognitiva) dos questionários colocados.

Definição de caso

- A identificação de indivíduos com disfagia esofágica não obstrutiva é feita por auto-reporte de sintomas. Caracteriza-se por dificuldade na deglutição, tipicamente referida segundos após a mesma, com sensação de bolo alimentar retido a nível cervical ou retrosternal. Poderá ter sintomas acompanhantes como dor torácica ou regurgitação. Os casos são identificados pelo médico assistente, cujo juízo clínico motivou referência para estudo da disfagia esofágica.

Processo de recolha de dados

A recolha de dados é realizada num primeiro momento no centro de manometria de alta resolução após consentimento informado do indivíduo através de preenchimento de questionários em modelo próprio. Os dados demográficos, questionários de avaliação de qualidade de vida e de sintomas de refluxo gastroesofágico deverão ser preenchidos pelo próprio indivíduo. No entanto, em caso de incapacidade de leitura e não se verificando nenhum critério de exclusão, o preenchimento poderá ser realizado pelo investigador durante a entrevista. Os dados clínicos e de terapêutica, bem com o score de gravidade da disfagia, deverão ser preenchidos pelos investigadores. Todos os dados são recolhidos em *case report form* (CRF) em papel ou eletrónico, com identificação codificada e acesso limitado aos investigadores. Os dados de manometria de alta resolução são obtidos a partir do relatório do exame realizado, que será anexado, igualmente com identificação codificada, ao CRF do indivíduo. Para a recolha de dados será utilizada a plataforma do CEREGA (Centro Nacional de Registo de Dados em Gastreenterologia), criada pela Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia (SPG) e, por esta via, todos os centros com manometria de alta resolução em Portugal são convidados a participar no estudo.

Variáveis e instrumentos de recolha de dados

Serão recolhidos os seguintes dados:

Dados demográficos:

Os participantes do estudo são questionados em relação ao seu sexo, data de nascimento, nacionalidade e grau de escolaridade.

Antecedentes Pessoais e medicação

É registada em CRF a presença de doenças sistémicas com potencial envolvimento esofágico como a esclerose sistémica ou miosites. Terapêuticas prévias instituídas para abordagem da disfagia e medicação habitual com potencialmente ação sobre a motilidade esofágica (por inflamação/erosão da mucosa, redução da pressão do esfíncter esofágico inferior, diminuição ou aumento da contratilidade) são igualmente registadas.

Resultados de endoscopia, manometria esofágica de alta resolução e phmetria/impedância esofágica:

Os relatórios da endoscopia digestiva alta e biópsias do esófago proximal e distal (se disponíveis) bem como da manometria de alta resolução são anexados ao CRF. Pretende-se a colheita dos seguintes dados manométricos: classificação de Chicago (Acalásia tipo I, Acalásia tipo II, Acalásia tipo III, Obstrução ao fluxo na transição esófago-gástrica, Esófago *Jackhammer*, Espasmo esofágico distal, Ausência de peristaltismo, Motilidade esofágica ineficaz, Normal, Desconhecido/não classificada; valor mediano, em mmHg, da integral do relaxamento de pressão do esfíncter esofágico inferior; número de deglutições realizadas; número de contrações peristálticas normais, hipercontráteis, fragmentadas, fracas, espásticas e ausentes; Tipo de transição esófago-gástrica (I,II ou III). Se no decorrer da investigação do doente for realizada phmetria esofágica (com ou sem estudo de impedância) o relatório deste exame também será anexado. São consideradas indicações para phmetria a presença de sintomas típicos de refluxo (pirose e regurgitação ácida) refratários aos IBP, sintomas atípicos e/ou extra-esofágicos de refluxo (antes de teste terapêutico na ausência de sintomas típicos), avaliação previa a cirurgia anti-refluxo e recidiva de sintomas após cirurgia anti-refluxo. Os dados de identificação serão omitidos dos documentos utilizando-se para o efeito o número do registo clínico do local onde a manometria for realizada.

Sintomas de Refluxo Gastroesofágico:

A presença de sintomas de refluxo gastroesofágico será avaliada com recurso ao questionário de doença de refluxo gastroesofágico (GerdQ), instrumento validado composto por 6 itens, com uma sensibilidade de 65% e especificidade de 71% para o diagnóstico de DRGE¹⁰.

Gravidade da disfagia

Para avaliação da gravidade dos sintomas propõem-se obter o score de Eckardt. O score de Eckardt é o sistema de avaliação de sintomas mais frequentemente utilizado para analisar a gravidade da acalásia e eficácia do tratamento. Atribui 0 a 3 pontos para os quatro principais sintomas da acalásia (disfagia, regurgitação, dor torácica e perda de peso), variando o score total de 0 a 12¹¹.

Impacto na qualidade de vida

Pretende-se avaliar a qualidade de vida geral através do EQ-5D, adaptado e validado para a população portuguesa por Ferreira¹². O EQ-5D é um índice desenvolvido pelo grupo EuroQoL, constituído por cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Cada dimensão tem 3 níveis de gravidade, o que permite obter um total de 243 estados de saúde distintos.

O impacto na qualidade de vida específica, será avaliado pela escala *PROMIS-GI disrupted swallowing*, traduzido e validado para língua portuguesa. A pontuação obtida na escala de 7 *items* poderá ser convertida em percentagem e comparada com a população geral norte americana¹³.

Terapêutica instituída e avaliação do seu impacto na qualidade de vida

Nos casos em que os indivíduos são seguidos no centro de investigação ou em centros com protocolo com o mesmo, seis meses após realização de manometria (na ausência de instituição de terapêutica dirigida) ou seis meses após início de terapêutica, é aplicado um segundo questionário para avaliação da gravidade da disfagia (score de eckardt) e do seu impacto na qualidade de vida (EQ-5D e *PROMIS-GI disrupted swallowing*). O tipo de terapêutica instituída (médica, endoscópica ou cirúrgica) é igualmente registado. A decisão da terapêutica instituída é da responsabilidade da equipa médica assistente, sendo em regra tomada de acordo com o diagnóstico manométrico, gravidade e perfil dos sintomas reportados, expectativas do doente e experiência do centro.

Os questionários são preenchidos presencialmente, se o médico assistente for investigador do estudo, ou telefonicamente mediante autorização do indivíduo e do médico assistente.

Tamanho amostral

Pretende-se a inclusão de 250 indivíduos, amostra representativa da população admitindo um nível de confiança de 90% e um erro amostral de 5%.

Análise estatística

Para a caracterização epidemiológica, manométrica e da prevalência de sintomas de refluxo gastro-esofágico no grupo com disfagia esofágica não obstrutiva será efetuada uma análise descritiva dos dados onde se incluem as frequências (absolutas e relativas) e algumas medidas de estatística descritiva. Nas variáveis contínuas serão calculadas a média, a mediana e o desvio padrão e nas variáveis categóricas serão calculadas as percentagens referentes a cada categoria bem como a moda.

Os inquiridos serão divididos em grupos em função do diagnóstico manométrico. Para concluir se as diferenças ao nível da qualidade de vida entre os vários grupos são estatisticamente significativas irá recorrer-se à ANOVA ou ao teste de kruskal-wallis mediante a verificação ou não dos pressupostos da primeira. A comparação será feita também com um grupo de controlo.

Um outro objetivo passa por analisar uma mesma amostra em dois momentos distintos, antes e após administração terapêutica. Para isso pretende-se utilizar o teste t para amostras emparelhadas ou o teste de Wilcoxon dependendo também da verificação (ou não) dos pressupostos do primeiro.

- 1- Yadlapati R, Kahrilas P, Fox M, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0 Neurogastroenterol Motil 2021 Jan;33(1):e14058.
- 2- Campbell BH, Spinelli K, Marbella AM, et al. Aspiration, weight loss and quality of life in head and neck cancer survivors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 130: 1100–1103
- 3- Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, et al. Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. Dysphagia. 2002; 17:139–146
- 4- Patel DA, Krishnaswami S, Steger E, et al. Economic and survival burden of dysphagia among inpatients in the United States. Dis Esophagus. 2018 Jan 1;31(1):1-7.
- 5- Farneti D, Consolmagno P. The Swallowing Centre: rationale for a multidisciplinary management. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2007;27(4):200–207.
- 6- Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, et al. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61:772–778.

- 7- Zhong C, Tan S, Ren Y et al. Quality of life following peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: A systemic review and meta-analysis *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2020 Jun 20;26(3):113-12
- 8- Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, et al. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61:772–778.
- 9- Patel DA, Sharda R, Hovis KL, et al. Patient-reported outcome measures in dysphagia: a systematic review of instrument development and validation. *Dis Esophagus*. 2017; 30(5): 1-23.
- 10- Jones R, Junghard O, Dent J, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1030-1038
- 11- Gockel I, Junginger T. The value of scoring achalasia: a comparison of current systems and the impact on treatment--the surgeon's viewpoint. *Am Surg*. 2007 Apr;73(4):327-31.
- 12- Ferreira PL, Ferreira LN, Pereira LN. Contributos para a Validação da Versão Portuguesa do EQ-5D. *Acta Med Port*. 2013; 26 (6): 664-75
- 13- Spiegel BM, Hays RD, Bolus R, et al. Development of the NIH Patient -Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) gastrointestinal symptom scales. *Am J Gastroenterol*. 2014;109 :1804-14