

## A Qualidade de Vida na Doença do Refluxo Gastroesofágico: Comparação Entre os Grupos Não-erosivo e Erosivo

The quality of life in gastroesophageal reflux disease: comparison between the groups non-erosive and erosive

PAULO ROMERO MACIEL<sup>1</sup>, SHYRLEY SUELY SOARES VERAS MACIEL<sup>2</sup>, CLÓVIS DE ARAÚJO PERES<sup>1</sup>, LUIZ ROBERTO RAMOS<sup>1</sup>

### RESUMO

A Doença do Refluxo Gastroesofágico é uma das afecções mais frequentes na prática médica. Agrupa, sob a mesma denominação, apresentações clínicas tão distintas quanto a pirose ocasional, a tosse crônica e a asma refratária, além dos sintomas típicos como a pirose, a regurgitação, a dor epigástrica e a dor retroesternal. Os sintomas não apresentam relação com a gravidade da doença e afetam significativamente a qualidade de vida da população. **Objetivo:** Comparar a qualidade de vida na doença do refluxo gastroesofágico, entre o grupo não-erosivo e erosivo. **Métodos:** O presente estudo foi realizado a partir de uma amostra de 400 indivíduos. Foram incluídos para estudo pacientes com idade entre 14 a 82 anos de idade e portadores da doença do refluxo gastroesofágico. Avaliações clínicas, endoscópicas e teste terapêutico com inibidores de bomba de prótons e procinéticos foram considerados no estudo, além da aplicação dos questionários de qualidade de vida SF-36 e o de sintomas do refluxo gastroesofágico QS-DRGE. **Resultados:** Os pacientes portadores de doença do refluxo gastroesofágico nos testes estatísticos com as análises dos questionários não apresentam diferenças estatísticas nos sintomas e resultados terapêuticos nas quatro apresentações da doença do refluxo gastroesofágico. **Conclusão:** A qualidade de vida foi semelhante nos pacientes com e sem lesões esofágicas, independentemente de sua natureza: doença erosiva sem hérnia hiatal, doença erosiva com hérnia hiatal, doença não-erosiva com hérnia hiatal e doença não-erosiva sem hérnia hiatal trazendo prejuízo na qualidade de vida. O tratamento cirúrgico pode beneficiar essa parcela importante da população, podendo ser indicado também nos casos não-erosivos, haja vista o excelente resultado

do tratamento cirúrgico da doença do refluxo gastroesofágico com baixa morbimortalidade com a videocirurgia, promovendo a correção na barreira anti-refluxo situada na junção esofagogástrica e melhorando assim a qualidade de vida. Esses resultados podem orientar futuros consensos sobre a indicação de cirurgia nesses pacientes.

**Unitermos:** Qualidade de Vida, Refluxo Gastroesofágico, Questionário, Esôfago.

### SUMMARY

The Gastroesophageal Reflux Disease, one of the most common affections in medical practice, grouped under the same name clinical presentations as distinct as the occasional pyrosis, the chronic cough and the refractory asthma, besides the typical symptoms such as pyrosis, regurgitation, epigastric pain and retrosternal pain. The symptoms don't express relation to disease seriousness and significantly affect the quality of people's life. **Objective:** To compare the quality of life in gastroesophageal reflux disease, among non-erosive and erosive groups. **Method:** The present study was performed from a sample of 400 individuals. Were included in the study patients aged between 14 and 82 years old and suffering from gastroesophageal reflux disease. **Performed Evaluations:** Clinical, endoscopic and therapeutic trial with proton pump inhibitors and prokinetics considered in the study, besides the application of quality of life questionnaires SF-36 and the one of reflux symptoms for gastroesophageal QS-DRGE. **Results:** Patients with gastroesophageal reflux disease in the statistical tests with the analysis of the questionnaires don't show statistical differences in symp-

1. Programa de Pós-graduação e Saúde Coletiva, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. 2. Associação Caruaruense de Ensino Superior (ACES), Caruaru, PE. **Endereço para correspondência:** Paulo Romero Maciel – Rua Rodrigues de Abreu, 203-B. Maurício de Nassau, Caruaru – PE - CEP: 55012-700 / e-mail: paulo@maciel.med.br. **Recebido em:** 07/04/2012. **Aprovado em:** 26/06/2012.

toms and therapeutic results in four presentations of gastroesophageal reflux disease. **Results:** Patients with gastroesophageal reflux disease in the statistical tests with the analysis of the questionnaires don't show statistical differences in symptoms and therapeutic results in four presentations of gastroesophageal reflux disease. **Conclusions:** The quality of life was similar in patients with and without esophageal lesions, regardless of its nature: erosive disease without hiatal hernia, erosive disease with hiatal hernia, non-erosive disease with hiatal hernia and non-erosive disease without hiatal hernia, harming the quality of life. The surgical treatment may benefit that important portion of the population and may also be indicated in non-erosive cases, given the excellent result of surgical treatment of gastroesophageal reflux disease with low morbidity and mortality, with videosurgery promoting the antireflux barrier repair placed at the gastroesophageal junction and so improving the quality of life. These results could guide future consensus on the indication for surgery in these patients.

**Keywords:** Quality of Life, Gastroesophageal Reflux, Questionnaire, Esophagus.

## INTRODUÇÃO

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma das afecções mais frequentes na prática médica.<sup>1</sup> A enfermidade agrupa, sob a mesma denominação, apresentações clínicas tão distintas quanto a pirose ocasional, a tosse crônica e a asma refratária, além dos sintomas típicos como a pirose, a regurgitação, a dor epigástrica e a dor retroesternal.<sup>2,3</sup> No plano diagnóstico, existem condições endoscópicas muito variadas, como, de um lado, a ausência de lesão e de outro a presença de lesões erosivas e complicações importantes, como o sangramento, a estenose e o esôfago de Barrett, além do aumento da incidência do adenocarcinoma na junção esôfago-gástrica.<sup>4,7</sup>

Na realidade, a correlação entre os sintomas e a presença e grau de esofagite é muito pobre.<sup>8</sup> A elevada prevalência, a variedade nas formas de apresentação clínica e o impacto econômico, consequências do prejuízo na qualidade de vida e de gastos com investigação clínico-laboratorial, têm estimulado a realização de reuniões internacionais de consenso. A maior parte dos indivíduos com sintomas típicos de pirose, epigastralgia e regurgitação não apresentam lesões esofágicas distais e podem ser diagnosticados com teste terapêutico.<sup>9</sup> A doença sem lesão erosiva não confirmada por pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas é tratada com inibidores de bomba de prótons e procinéticos associados a medidas comportamentais.<sup>8</sup>

A etiologia é múltipla, mas pode ser definida como resultante de um distúrbio da motilidade esofágica e decorrente de um defeito na barreira anti-refluxo situada na junção esofagogástrica.<sup>11</sup> Hoje, sabe-se que a principal causa da ocorrência do refluxo é o fenômeno denominado "relaxamento transitório do esfíncter", fenômeno fisiológico que, a partir de certa duração, intensidade e frequência, passa a ser patológico. É considerado o principal fenômeno motor associado à DRGE.<sup>12</sup> A avaliação da qualidade de vida foi acrescentada nos ensaios clínicos randomizados como a terceira dimensão a ser avaliada, além da eficácia (modificação da doença pelo efeito da droga) e da segurança (reação adversa a drogas).<sup>13</sup> Do ponto de vista de doença, a qualidade de vida pode ser avaliada por questionários como o SF-36<sup>14</sup> e QS-DRGE Brasil.<sup>15</sup>

Os tratamentos clínicos ou cirúrgicos passam a fazer parte do arsenal terapêutico oferecido ao paciente como opção de tratamento. A tolerância ao tratamento clínico prolongado com uso de medicamentos e muitas vezes de forma vitalícia, acrescidos de modificações e restrições comportamentais, custos socioeconômicos, e a dificuldade na aderência ao uso crônico desses medicamentos, norteiam o paciente na decisão da modalidade de tratamento que deve ser compartilhada com o médico assistente.<sup>16</sup>

A sintomatologia com prejuízo na qualidade de vida nos indivíduos que não apresentam lesões é muito semelhante nos que apresentam as lesões erosivas no esôfago distal, inclusive com maior grau de prejuízo na qualidade de vida.<sup>17,18</sup> Mesmo a pHmetria esofágica, que em princípio seria um exame de diagnóstico definitivo, não o é, pois muitos pacientes com lesões erosivas no esôfago distal, assim como outros portadores de hérnia hiatal sem lesões erosivas, apresentam uma pHmetria esofágica normal, mesmo sendo muito sintomáticos.<sup>19,20</sup> A maior parte dos indivíduos com sintomas típicos de pirose, epigastralgia e regurgitação não apresenta lesões esofágicas distais, e eles podem ser diagnosticados com teste terapêutico.<sup>2,3,9</sup>

Não foram encontradas, nas bases de dados consultadas, publicações que revelem o tratamento cirúrgico para a doença do refluxo gastroesofágico não erosivo, quando não haja hérnia hiatal ou pHmetria esofágica positiva, embora sabendo que o mecanismo da doença é o mesmo.<sup>8</sup> Nos casos de doença erosiva 17% a 29% apresentam pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas normal<sup>21</sup> e os pacientes podem ser submetidos a tratamento cirúrgico independentemente de ter realizado pHmetria esofágica.<sup>2,3</sup> Considerando-se que mais da metade desses indivíduos apresenta a doença do refluxo gastroesofágico não erosivo,<sup>22,23</sup> e atualmente só recebem o tratamento clínico e comportamental,

muitos passam a ter prejuízo importante na qualidade de vida, haja vista não poderem arcar com o tratamento clínico que é contínuo e na grande maioria das vezes para toda a vida,<sup>6,22,24</sup> e sendo os sintomas semelhantes e de mesma intensidade, o tratamento clínico ou cirúrgico poderia ser oferecido a esses indivíduos. Comparou-se a qualidade de vida dos indivíduos com doença do refluxo gastroesofágico não-erosivo com os portadores de doença do refluxo gastroesofágico erosivo nas quatro apresentações da doença: erosiva sem hérnia hiatal, erosiva com hérnia hiatal, não-erosiva com hérnia hiatal e não-erosiva sem hérnia hiatal para avaliar a qualidade de vida nos quatro tipos de apresentação da doença.

## MÉTODOS

O presente estudo foi realizado de forma prospectiva, incluindo os pacientes que apresentavam a doença do refluxo gastroesofágico no período compreendido entre março de 2007 a julho de 2009, atendidos em uma clínica especializada em gastroenterologia no agreste de Pernambuco.

Ao longo do estudo foram selecionados 400 pacientes entre 850 atendidos no período, portadores de DRGE, de ambos os sexos, que se dispuseram a responder ao questionário de qualidade de vida SF-36<sup>14</sup> e o questionário dos sintomas da doença do refluxo gastroesofágico QS-DRGE Brasil,<sup>15</sup> após concordância com o termo de consentimento informado. São residentes no agreste de Pernambuco, dentro de uma população estimada em 1.271.570 habitantes (IBGE), maiores de 13 anos e não portadores

de outras doenças pépticas, tais como: gastrite, duodenite, úlcera péptica duodenal ou gástrica, infestação por *Cândida albicans* no esôfago e infecção por *Helicobacter pylori* no estômago, e que responderam com supressão ou redução significativa dos sintomas após um mês de tratamento com inibidor de bomba de prótons e procinéticos em dose plena pela manhã e à noite.

## RESULTADOS

A amostra selecionada nesse estudo foi composta por 400 indivíduos, sendo 292 (73,0%) do gênero feminino e 108 (27,0%) do gênero masculino, não havendo limitação ao estudo com relação aos pacientes portadores de comorbidades tais como: doenças cardíacas, pulmonares, osteoarticulares, hematológicas, imunológicas e metabólicas entre outras.

A média de idade das mulheres foi de 38,7 anos, variando de 14 a 82 anos, com desvio-padrão de 14,4 anos, e nos homens 39,2 anos, variando de 15 a 75 anos, com desvio-padrão de 14,1 anos.

No questionário SF-36<sup>14</sup>, ambos os grupos apresentaram escores médios estatisticamente iguais dos domínios Capacidade funcional, Limitação por aspectos físicos, Dor, Vitalidade, Limitação por aspectos emocionais. Apenas para os domínios de Saúde mental, Estado geral de saúde e Aspecto social, os indivíduos com hérnia hiatal apresentaram escores médios menores que os indivíduos sem hérnia hiatal, sem significação estatística relacionada à doença erosiva e não-erosiva - Tabela 1.

**Tabela 1: Resultados das comparações dos indivíduos, segundo tipo de refluxo e presença de hérnia hiatal para cada um dos domínios do SF-36.**

Domínio do SF-36	Tipo de refluxo	Presença de hérnia hiatal
Capacidade funcional	erosivo = não-erosivo (p=0,963)	com hérnia = sem hérnia (p=0,415)
Aspectos físicos*	erosivo = não-erosivo (p=0,699)	com hérnia = sem hérnia (p=0,695)
Dor	erosivo = não-erosivo (p=0,172)	com hérnia = sem hérnia (p=0,087)
Estado geral de saúde	erosivo = não-erosivo (p=0,698)	com hérnia < sem hérnia (p=0,024)
Vitalidade	erosivo = não-erosivo (p=0,655)	com hérnia = sem hérnia (p=0,100)
Aspectos sociais	erosivo = não-erosivo (p=0,093)	com hérnia < sem hérnia (p=0,029)
Aspectos emocionais**	erosivo = não-erosivo (p=0,285)	com hérnia = sem hérnia (p=0,603)
Saúde mental	erosivo = não-erosivo (p=0,111)	com hérnia < sem hérnia (p=0,015)

\*limitação por aspectos físicos \*\*limitação por aspectos emocionais

## DISCUSSÃO

Os resultados da comparação do escore do QS-DRGE Brasil,<sup>15</sup> obtido apenas considerando o grau de satisfação com sua situação atual (questão 11), não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos investigados (refluxo erosivo sem hérnia hiatal, refluxo erosivo com hérnia hiatal, refluxo não-erosivo sem hérnia hiatal e refluxo não-erosivo com hérnia hiatal onde  $p=0,221$ ), relacionada às doenças erosiva e não-erosiva.

O mesmo comportamento foi observado nos resultados da comparação, considerando a questão sobre sentir dor na "boca" do estômago (questão 12), em que não houve diferença estatisticamente significativa relacionada às doenças erosiva e não-erosiva entre os quatro grupos investigados ( $p=0,595$  - refluxo erosivo sem hérnia hiatal, refluxo erosivo com hérnia hiatal, refluxo não-erosivo sem hérnia hiatal e refluxo não-erosivo com hérnia hiatal) - Tabela 2.

**Tabela 2: Resultados das comparações dos escores para tipos de refluxos do QS-DRGE Brasil, revelando semelhança na qualidade de vida relativo ao sintoma "dor na boca do estômago" ao utilizar o método de Tukey.**

				Valor p	
Não-erosivo sem hérnia hiatal	=	Não-erosivo com hérnia hiatal	=	Erosivo sem hérnia hiatal = Erosivo com hérnia hiatal	0,595

O grupo dos indivíduos com refluxo erosivo sem hérnia hiatal apresentou escore médio no questionário QS-DRGE Brasil<sup>15</sup> estatisticamente igual aos três outros grupos: com refluxo erosivo com hérnia hiatal ( $p=0,994$ ), com refluxo não-erosivo sem hérnia hiatal ( $p=0,382$ ) e com refluxo não-erosivo com hérnia hiatal ( $p=0,817$ ).

O grupo dos indivíduos com refluxo erosivo com hérnia hiatal apresentou escore médio estatisticamente igual aos grupos: com refluxo não-erosivo sem hérnia hiatal ( $p=0,257$ ) e com refluxo não-erosivo com hérnia hiatal ( $p=0,345$ ) - Tabela 3.

Para o item 12 do questionário QS-DRGE Brasil<sup>15</sup> sobre sentir "dor na boca do estômago", encontramos nesse estudo que  $77\% \pm 5\%$  dos pacientes apresentam a queixa independente de ter ou não lesão erosiva, com prejuízo na qualidade de vida conforme se pode ver na Tabela 4. Os grupos (com refluxo erosivo e com refluxo não-erosivo), tanto no questionário SF-36<sup>14</sup> quanto no questionário de sintomas DS-DRGE Brasil<sup>15</sup>, não apresentaram diferenças nos escores com significação estatística relacionada às doenças erosiva e não-ero-

siva, revelando semelhança no prejuízo da qualidade de vida nas quatro apresentações da doença.

**Tabela 3: Resultados das comparações dos escores para tipos de refluxos do QS-DRGE e QS-DRGE BRASIL revelando semelhança na qualidade de vida utilizando o método de Tukey.**

QS-DRGE Brasil		Valor p
Erosivo sem hérnia hiatal	= Erosivo com hérnia hiatal	0,994
Erosivo sem hérnia hiatal	= Erosivo com hérnia hiatal	0,382
Erosivo sem hérnia hiatal	= Erosivo com hérnia hiatal	0,817
Erosivo sem hérnia hiatal	= Erosivo com hérnia hiatal	0,257
Erosivo sem hérnia hiatal	= Erosivo com hérnia hiatal	0,345

**Tabela 4: Apresentam a queixa independente de ter ou não lesão erosiva, com prejuízo na qualidade de vida – DRGE-NE(H) ↔ DRGE-E(H).**

DRGE-E*	DRGE-EH**	DRGE-NE***	DRGE-NEH****
<b>18,60</b> Não sinto dor na boca do estômago	<b>19,59</b> Não sinto dor na boca do estômago	<b>18,06</b> Não sinto dor na boca do estômago	<b>26,28</b> Não sinto dor na boca do estômago
<b>81,40</b> Sente dor na boca do estômago	<b>80,41</b> Sente dor na boca do estômago	<b>81,94</b> Sente dor na boca do estômago	<b>73,72</b> Sente dor na boca do estômago

\*DRGE-E (erosiva sem hérnia hiatal) \*\*DRGE-EH (erosiva com hérnia hiatal) \*\*\*DRGE-NE (não-erosiva e sem hérnia hiatal) \*\*\*\*DRGE-NEH (não-erosiva e com hérnia hiatal)

## DISCUSSÃO

A prevalência da doença do refluxo gastroesofágico é elevada na população<sup>1</sup>, apresentando proporção maior ou menor em determinadas regiões específicas e trazendo prejuízo na qualidade de vida, principalmente naquela de menor poder aquisitivo, uma vez que é doença crônica, exigindo o uso

contínuo de medicamentos, além de medidas de controle comportamentais<sup>8,10</sup>. Esse quadro gera falta de aderência ao tratamento por motivos de ordem pessoal, conjugal e, na maioria das vezes, de ordem econômica.

O tratamento cirúrgico pode beneficiar essa parcela importante da população, podendo ser indicado também nos casos não-erosivos, haja vista o excelente resultado do tratamento cirúrgico da doença do refluxo gastroesofágico com baixa morbimortalidade com a videocirurgia.<sup>25</sup>

Os testes estatísticos com as análises dos questionários não apresentam diferenças estatísticas nos sintomas e resultados terapêuticos nas quatro apresentações da doença do refluxo gastroesofágico<sup>26-28</sup>. Analisando as tabelas com os resultados estatísticos, observamos que os quatro grupos apresentam resultados semelhantes nos questionários SF-36<sup>14</sup> e QS-DRGE Brasil<sup>15</sup> com comprometimento na qualidade de vida. Independentemente da maneira que se apresenta a doença, mesmo nos casos em que não existe hérnia ou lesões esofágicas, os questionários revelam comprometimento na qualidade de vida dos indivíduos pesquisados sem diferenças estatisticamente significativas.

As informações fornecidas pela pesquisa servirão para nortear a abordagem que se faz a respeito do tema nos congressos da área de saúde. Elas podem também fomentar a pesquisa de outros aspectos mais específicos da patologia, bem como oferecer resultados que permitam o estudo do tratamento cirúrgico dos pacientes com doença do refluxo gastroesofágico não-erosiva e sem hérnia hiatal, utilizando como diagnóstico somente a endoscopia digestiva alta e o teste terapêutico com inibidores de bomba de prótons e procinéticos.

## CONCLUSÕES

A qualidade de vida foi semelhante nos pacientes com e sem lesões esofágicas, independentemente de sua natureza: doença erosiva sem hérnia hiatal, doença erosiva com hérnia hiatal, doença não-erosiva com hérnia hiatal e doença não-erosiva sem hérnia hiatal trazendo prejuízo na qualidade de vida.

O tratamento cirúrgico pode beneficiar essa parcela importante da população, podendo ser indicado também nos casos não-erosivos, haja vista o excelente resultado do tratamento cirúrgico da doença do refluxo gastroesofágico com baixa morbimortalidade com a videocirurgia promovendo a correção na barreira anti-refluxo situada na junção esofagástrica e melhorando assim a qualidade de vida.

Esses resultados podem orientar futuros consensos sobre a indicação de cirurgia nesses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Loffeld RJ. Gastro-oesophageal reflux disease-experience in daily practice: symptoms and symptom assessment. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006; (243):3-6.
2. Moss, S.F. *et al.* Consensus Statement for Management of Gastroesophageal Reflux Disease: result of workshop meeting at Yale University School of Medicine, Department of Surgery, November 16 and 17, 1997. *J Clin Gastroenterol.* 1998;27(1):6-12.
3. Chinzon D, Rossini ARA, Kiburd B, Navarro-Rodrigues T, Barbuti RC, Hashimoto CL, Eisig JN, Moraes-Filho JPP. Federação Brasileira de Gastroenterologia. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.
4. Castro Fernandez M. Efficacy of low-dose lansoprazole in the treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease. Influence of infection by *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98(3):170-9.
5. Lundell LR. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172-80.
6. Spechler SJ. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 1986;315(6):362-71.
7. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 1997;26(3):487-94.
8. Galmiche JP. Treatment of gastroesophageal reflux disease in adults: an individualized approach. *Dig Dis.* 2004;22(2):148-60.
9. Richter JE. Chest pain and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30(3 Suppl):S39-41.
10. Tytgat GN. Review article: treatment of mild and severe cases of GERD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16 Suppl 4:73-8.
11. Castro, L. P.; Moretzsohn, L. D.; Passos, M. C. F. Conceito e fisiopatologia da doença do refluxo gastroesofágico. In: Macedo, E.F.; Pissani, J.C.; Carneiro, J.; Gomes, G, (Ed). *Disfagia, abordagem multidisciplinar*, 2 ed., São Paulo, Frontis, 1998, 191-208.
12. Mittal, R. K.; Stewart, W. R.; Schirmer, B. D. Effect of catheter in the pharynx on the frequency of transient Lower esophageal Sphincter relaxations. *Gastroenterology*, 103; 1236-40, 1992.
13. Bech P. Quality of life measurements in the medical



setting. *Europ Psychiatry* 1995;10 Suppl 3:83-5.

14. Ciconelli R. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). 1999;v.39 3:143-50.
15. Fornari F. Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico. 2004;41(4).
16. Nasi, A. *et al.* [Gastroesophageal reflux disease: an overview]. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(4):334-341.
17. Martinez A, Castro M, McCabe C, Gil-Villegas A. Predicting adsorption isotherms using a two-dimensional statistical associating fluid theory. *J Chem Phys.* 2007;126(7):074707.
18. Papa A, Urgesi R, Grillo A, Danese S, Guglielmo S, Roberto I, *et al.* Pathophysiology, diagnosis and treatment of non-erosive reflux disease (NERD). *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004;50(3):215-26.
19. DeVault KR. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1434-42.
20. Kahrilas PJ. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology.* 1996;110(6):1982-96.
21. Galvão-Alves J, Dani R. "Terapêutica em Gastroenterologia" Doença do Refluxo Gastroesofágico e Duodenogastroesofágico. 1 ed. Rio de Janeiro – RJ,2005.
22. Dent J BJ, Frendrick AM *et al.* An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. *Gut.* 1999;44 Suppl 2:S1-16.
23. Kiesslich R. Minimal change esophagitis: prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with non-erosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis.* 2004;22(2):221-7.
24. Mobius C. Quality of life before and after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc.* 001;15(4):353-6.
25. Granderath, F A, Kamolz T, Schweiger U M, Pointner R. Quality of life, surgical outcome, and patient satisfaction three years after laparoscopic Nissen fundoplication. *World J. Surg.* 2002;26(10):1234-1238.
26. Bussab WOaPAM. Estatística básica São Paulo - SP, Saraiva. 2006.
27. Neter J, M. H. Kutner, *et al.* Applied linear statistical models. Boston, Irwin. 1996.
28. Siegel S. Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento. Porto Alegre, Artmed. 2006.