

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA

CHRISTIAN OLIVEIRA REINEHR

ASSOCIAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE LACTOSE E DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO: UM ESTUDO DE COORTE

PASSO FUNDO – RS

2024

CHRISTIAN OLIVEIRA REINEHR

**ASSOCIAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE LACTOSE E DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO: UM ESTUDO DE COORTE**

Trabalho de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Passo Fundo, como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Fornari

PASSO FUNDO – RS

2024

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS

Reinehr, Christian Oliveira
Associação entre ingestão de lactose e doença do
refluxo gastroesofágico: um estudo de coorte / Christian
Oliveira Reinehr. -- 2024.
79 f.:il.

Orientador: Dr. Fernando Fornari

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo,RS, 2024.

1. Doença do refluxo gastroesofágico. 2. Pirose. 3.
FODMAPs. 4. Lactose. I. Fornari, Fernando, orient. II.
Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

CHRISTIAN OLIVEIRA REINEHR

**ASSOCIAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE LACTOSE E DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO: UM ESTUDO DE COORTE**

Trabalho de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Passo Fundo, como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em 18 de junho de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Fornari – UFFS
Orientador

Profa. Dra. Ana Luisa Sant'Anna Alves – UPF
Avaliadora

Profa. Dra. Shana Ginar da Silva – UFFS
Avaliadora

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Passo Fundo, pela oportunidade de realizar este segundo curso de graduação.

Aos professores do curso de Medicina, cada um contribuindo de forma singular, mas todos fundamentais para o meu aprendizado durante o desenvolvimento do curso.

Ao meu orientador Fernando Fornari, não apenas pela qualificada e dedicada orientação deste trabalho, mas principalmente pelo exemplo relacionado às suas profissões (médico e professor) percebido no dia-a-dia. Um exemplo de dedicação e zelo com os alunos e com os pacientes, buscando o atendimento qualificado, tecnicamente adequado e sempre focando na relação médico-paciente.

Aos meus colegas de curso, pela acolhida, colaboração e parceria, mesmo com as “pequenas” diferenças de idade.

Aos participantes da pesquisa, que se dispuseram, de forma voluntária e anônima, a colaborar com a construção de conhecimento acerca do tema, mesmo tendo que alterar sua rotina diária durante o período.

À minha amada esposa Luciane Maria Colla e aos meus queridos filhos Amanda Colla Reinehr e Arthur Colla Reinehr, pelo incentivo na realização do curso e, principalmente, pela compreensão em virtude do tempo dispendido para as atividades do curso, tempo este que foi tomado do convívio familiar e que nos distanciou em diversos momentos.

APRESENTAÇÃO

Trata-se de um Trabalho de Curso (TC) de Graduação em Medicina, elaborado pelo acadêmico Christian Oliveira Reinehr, como requisito parcial para a obtenção do título de Médico pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Passo Fundo (RS), sob a orientação do Prof. Dr. Fernando Fornari. Está em conformidade com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de TC do Curso, sendo composto pelo projeto de pesquisa, pelo relatório de atividades e pelo artigo científico, visto que o desenvolvimento ocorreu ao longo de três semestres do curso de Medicina da UFFS. O primeiro capítulo consiste no projeto de pesquisa, desenvolvido na disciplina de Trabalho de Curso I, no primeiro semestre de 2023. O segundo capítulo consiste no relatório de pesquisa, compreendendo os detalhes ocorridos desde a tramitação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS até a coleta dos dados, no segundo semestre de 2023, referente à disciplina de Trabalho de Curso II. O terceiro capítulo, que foi elaborado na disciplina de Trabalho de Curso III no primeiro semestre de 2024, apresenta o artigo científico produzido a partir dos resultados da pesquisa.

RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição clínica causada pelo retorno do conteúdo ácido do estômago para o esôfago, proporcionando desconforto no paciente, sendo a pirose a queixa principal. Outras manifestações incluem regurgitação ácida, disfagia, dor torácica, rouquidão e tosse crônica. Mudanças dietéticas são comumente sugeridas para minimizar os sintomas referidos pelos pacientes, podendo incrementar o efeito do tratamento farmacológico, à base de inibidores de bomba de prótons. Considerando-se que o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior é o principal evento fisiopatológico da DRGE, e que a frequência desse relaxamento parece aumentar com a fermentação de carboidratos na luz intestinal, o objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre a ingestão de leite e a ocorrência de pirose em pacientes com DRGE. O estudo exploratório experimental foi realizado em uma clínica de endoscopia em Passo Fundo, RS, no período de agosto de 2023 a março de 2024. Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de DRGE confirmada por endoscopia, os quais foram aleatoriamente divididos em dois grupos, de modo que um grupo consumiu leite durante cinco dias, enquanto o outro grupo consumiu chá na sua dieta, com os grupos sendo invertidos na semana subsequente. Os dados foram coletados por meio de diários referentes aos sintomas dos pacientes. Os participantes apresentaram uma média de $0,84 \pm 0,63$ eventos de pirose por dia. A média de eventos de pirose dos participantes foi maior ($p = 0,016$) no período em que houve consumo de leite ($0,98 \pm 0,75$ eventos por dia) em relação ao período sem consumo ($0,71 \pm 0,70$ eventos por dia), sendo que o índice de massa corporal (IMC) apresentou influência significativa, havendo exacerbação da pirose nos obesos quando houve o consumo de leite. O consumo de leite aumentou também a ocorrência de pirose diurna ($p = 0,045$), assim como elevou a frequência de uso de medicação antiácida ($p = 0,043$). Por último, a razão de chances da ocorrência de pirose total em função do consumo de leite foi de 2,83 (intervalo de confiança de 95%: 1,02 a 7,87). Conclui-se que os pacientes com DRGE têm 183% mais chance de sentir pirose quando consomem leite do que quando consomem outra bebida. Este achado clínico reforça o conceito fisiopatológico de que o consumo de lácteos piora o refluxo gastroesofágico. Entretanto, é importante uma avaliação clínica individualizada para uma adaptação mais adequada da dieta na busca da melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos com DRGE.

Palavras-chave: Dieta FODMAP. Lactose. Pirose. Doença do refluxo gastroesofágico.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a clinical condition caused by the return of acidic stomach content to the esophagus, causing discomfort in the patient, with heartburn being the main complaint. Other manifestations include acid regurgitation, dysphagia, chest pain, hoarseness and chronic cough. Dietary changes are commonly suggested to minimize the symptoms reported by patients, and may increase the effect of pharmacological treatment, based on proton pump inhibitors. Considering that transient relaxation of the lower esophageal sphincter is the main pathophysiological event of GERD, and that the frequency of this relaxation seems to increase with the modification of carbohydrates in the intestinal lumen, the objective of this study was to evaluate the association between milk intake and the occurrence of heartburn in patients with GERD. The experimental exploratory study was carried out in an endoscopy clinic in Passo Fundo, RS, from August 2023 to March 2024. Patients with a diagnosis of GERD confirmed by endoscopy were included in the study, who were randomly divided into two groups, so that one group consumed milk for five days, while the other group consumed tea in their diet, with the groups being reversed the following week. The data was found through diaries referring to the patients' symptoms. Participants had an average of 0.84 ± 0.63 heartburn events per day. The average number of heartburn events among participants was higher ($p = 0.016$) in the period in which milk was consumed (0.98 ± 0.75 events per day) compared to the period with tea intake (0.71 ± 0.70 events per day), with body mass index (BMI) having a significant influence, with heartburn exacerbation in the obese patients when milk was consumed. Milk intake also increased the occurrence of daytime heartburn ($p = 0.045$), as well as increasing the frequency of antacid medication use ($p = 0.043$). Finally, the odds ratio for the occurrence of total heartburn due to milk intake was 2.83 (95% confidence interval: 1.02 to 7.87). It is concluded that patients with GERD are 183% more likely to experience heartburn when consuming milk than when consuming tea. This clinical finding reinforces the pathophysiological concept that dairy intake worsens gastroesophageal reflux. However, an individualized clinical assessment is important for a more appropriate adaptation of the diet in order to improve the quality of life of patients with GERD.

Keywords: FODMAP diet. Lactose. Heartburn. Gastroesophageal reflux disease.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Orçamento do projeto (itens de custeio).....	27
Quadro 2 – Cronograma de desenvolvimento da disciplina de Trabalho de Curso II	28
Quadro 3 – Cronograma de desenvolvimento da disciplina de Trabalho de Curso III	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos participantes da pesquisa e seus hábitos de vida	45
Tabela 2 – Associação do consumo de leite com os escores de pirose calculados em função das variáveis preditoras	49
Tabela 3 – Razão de chances (<i>odds ratio</i>) para a ocorrência dos sintomas de pirose em relação ao consumo de leite	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da pesquisa sobre a associação do consumo de leite e dos sintomas de pirose em pacientes diagnosticados com a doença do refluxo gastroesofágico	43
Figura 2 – Episódios de pirose por dia relatados pelos participantes (n = 16) durante as duas semanas de avaliação, em função do consumo de leite	47
Figura 3 – Episódios de uso de medicamento antiácido relatados pelos participantes (n = 16) durante as duas semanas de avaliação, em função do consumo de leite	48
Figura 4 – Escores de pirose em função do IMC dos participantes com obesidade.....	50

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	DESENVOLVIMENTO	14
2.1	PROJETO DE PESQUISA	14
2.1.1	Tema	14
2.1.2	Problemas	14
2.1.3	Hipóteses.....	14
2.1.4	Objetivos.....	14
2.1.4.1	Objetivo geral.....	14
2.1.4.2	Objetivos específicos.....	15
2.1.5	Justificativa	15
2.1.6	Referencial teórico.....	16
2.1.6.1	Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	16
2.1.6.2	Fisiopatologia da DRGE	17
2.1.6.3	Manifestações clínicas e diagnóstico da DRGE.....	18
2.1.6.4	Tratamento da DRGE.....	19
2.1.6.5	Dieta FODMAP.....	21
2.1.7	Metodologia.....	23
2.1.7.1	Tipo de estudo	23
2.1.7.2	Local e período de realização.....	23
2.1.7.3	População, amostragem e recrutamento.....	24
2.1.7.4	Variáveis, instrumentos e coleta de dados	25
2.1.7.5	Processamento, controle de qualidade e análise dos dados.....	25
2.1.7.6	Aspectos éticos	26
2.1.8	Recursos.....	27
2.1.9	Cronograma	28
2.1.10	Referências	29
2.2	RELATÓRIO DE PESQUISA	35
2.2.1	Introdução	35
2.2.2	Desenvolvimento	35
2.2.3	Considerações finais	37

3	ARTIGO CIENTÍFICO	38
3.1	INTRODUÇÃO	40
3.2	MÉTODOS	41
3.2.1	Tipo de estudo	41
3.2.2	Local e período de realização	42
3.2.3	Participantes	42
3.2.4	Desenho do estudo	42
3.2.5	Análise dos dados	44
3.3	RESULTADOS	45
3.3.1	Caracterização dos participantes	45
3.3.2	Associação do consumo de leite com a ocorrência de pirose	46
3.4	DISCUSSÃO	51
3.5	REFERÊNCIAS	54
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
5	APÊNDICES	60
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	60
	APÊNDICE B – FICHA DE DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS	62
	APÊNDICE C – DIÁRIO DE REGISTRO DE PIROSE	63
6	ANEXOS	64
	ANEXO A – AUTORIZAÇÃO	64
	ANEXO B – QS-DRGE	65
	ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	66
	ANEXO D – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	73

1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição caracterizada por sintomas e/ou lesões teciduais provocados pelo refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago. O principal sintoma é a pirose (popularmente conhecida como “azia”), descrita como uma queimação que se irradia do epigástrico para a região retroesternal, especialmente no período pós-prandial. Outros sintomas incluem regurgitação ácida, disfagia, dor torácica, e as manifestações extraesofágicas, como tosse crônica, asma e erosões dentárias (Boulton; Dettmar, 2022; Chhabra; Ingole, 2022; Tack; Pandolfino, 2018; Yirrinki, 2020).

Em pacientes com DRGE manifestada por pirose, os achados de exames complementares permitem a classificação da DRGE em diferentes fenótipos, que incluem desde a doença erosiva (lesões no esôfago distal e refluxo patológico) no extremo da doença orgânica, até a pirose funcional (esôfago sem lesões e refluxo fisiológico), representativa do extremo funcional (Katzka; Pandolfino; Kahrilas, 2020).

A fisiopatologia da DRGE é multifatorial e envolve três grandes pilares: falência da barreira anti-refluxo, reação do esôfago ao refluxo e modulação do eixo cérebro-esôfago. O relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior é o mecanismo mais representativo do primeiro pilar, e principal evento subjacente ao refluxo do conteúdo estomacal. O tratamento mais utilizado é o uso de inibidores da bomba de prótons, para diminuir a produção ácida, mas esse procedimento, além de exigir o uso contínuo, não atua para diminuir o eventual relaxamento do esfíncter (Galmiche; Zerbib; Varannes, 2013; Piche *et al.*, 2003; Ribeiro *et al.*, 2022; Tack; Pandolfino, 2018).

Uma alternativa que poderia minimizar o uso de fármacos e melhorar a qualidade de vida do paciente está relacionada à dieta, já que existem alguns nutrientes que não são adequadamente digeridos e podem sofrer fermentação microbiana no intestino, podendo provocar os eventos de refluxo gastroesofágico. Entre esses nutrientes, a lactose, presente especialmente nos produtos lácteos, vem sendo relacionada a eventos de desconforto abdominal (causados pela intolerância à lactose) e também de desconforto torácico, com possível relação com o relaxamento do esfíncter provocado pelos gases oriundos da fermentação microbiana desse carboidrato (Fox; Gyawali, 2023; Mikut *et al.*, 2022; Tack *et al.*, 2022).

Este é um estudo piloto experimental que aborda a possível associação entre a ingestão de leite e a percepção de pirose em pacientes acometidos de DRGE.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Tema

Associação entre ingestão de lactose e doença do refluxo gastroesofágico.

2.1.2 Problemas

Quais as características demográficas e epidemiológicas de pacientes acometidos com DRGE?

Há relação entre a ocorrência de pirose e as características demográficas ou epidemiológicas de pacientes com DRGE?

Há associação entre a ingestão de lactose e a percepção de pirose em pacientes com DRGE?

2.1.3 Hipóteses

Há uma predominância de ocorrência de DRGE em pacientes idosos, embora a quantidade de pacientes jovens esteja aumentando.

Pessoas que apresentam índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30 têm maior probabilidade de apresentar sintomas relacionados à DRGE. Além disso, pessoas que consomem mais produtos lácteos tendem a apresentar quadros de pirose mais frequentes.

Há associação entre a ingestão de lactose e a ocorrência de pirose em pacientes com DRGE.

2.1.4 Objetivos

2.1.4.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre a ingestão de leite e a ocorrência de pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico.

2.1.4.2 Objetivos específicos

- a) Caracterizar o perfil demográfico e epidemiológico de pacientes com DRGE.
- b) Relacionar as características demográficas e epidemiológicas com a ocorrência de pirose em pacientes com DRGE.
- c) Determinar a razão de chances entre o consumo de leite e a ocorrência de pirose em pacientes com DRGE.

2.1.5 Justificativa

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição relevante, de alta complexidade fisiopatológica e que acomete um número elevado de pessoas no mundo, apresentando uma prevalência superior a 20% em muitos países e sendo um dos diagnósticos mais comuns na prática diária da gastroenterologia. Além disso, os dados epidemiológicos mostram que a incidência da DRGE está aumentando mais na população adulta jovem, especialmente entre 30 e 39 anos (Boulton; Dettmar, 2022; Yamasaki *et al.*, 2018).

Nas últimas décadas houve uma grande evolução nos aspectos que envolvem o diagnóstico da DRGE e o seu tratamento, incluindo ações farmacológicas e não farmacológicas. Entretanto, há também uma dificuldade para o desenvolvimento de pesquisas científicas que abordem o mecanismo, o diagnóstico e o tratamento da DRGE, especialmente porque os métodos terapêuticos atuais apresentam-se relativamente efetivos para uma parte dos pacientes (Galmiche; Zerbib; Varannes, 2013).

A disfunção da barreira antirrefluxo é considerada o principal mecanismo subjacente à DRGE, além de alterações na função esofágica e gástrica. O funcionamento da barreira antirrefluxo, representada pelo esfíncter esofágico inferior, pode sofrer diversas influências: padrão alimentar (comer rápido), alterações anatômicas (hérnia hiatal), composição alimentar (cítricos, café, gorduras, entre outros), hábitos de vida (sedentarismo, tabagismo, entre outros), até o nível de sobrepeso (quanto mais obeso, pior a DRGE) (Geysen *et al.*; 2019; Mikut *et al.*, 2022).

A produção de gases no intestino delgado, através da atividade metabólica de microrganismos, pode ocorrer quando há a ingestão de carboidratos pouco digeríveis e fermentescíveis. Os principais carboidratos que se enquadram nessa categoria são a lactose, a frutose, os frutanos e os polióis, os quais estão presentes em diversos grupos de alimentos, tanto naturais quanto industrializados (Plaidum *et al.*, 2022; Rivière *et al.*, 2021; Tuck *et al.*, 2019).

A lactose é um dissacarídeo amplamente distribuído nos produtos alimentícios. A intolerância à lactose também é uma condição relevante pela sua alta prevalência e difícil manejo. Tal condição pode resultar numa grande quantidade de manifestações clínicas, com sintomas centrados nos intestinos delgado e grosso, mas com potencial de repercussão em órgãos vizinhos (estômago) e até mesmo em nível sistêmico (cefaleia, fadiga, irritabilidade e insônia) (Carvalho *et al.*, 2022).

Considerando-se a potencial associação entre intolerância à lactose e DRGE, fundamentada pelo raciocínio fisiopatológico e por algumas evidências na literatura, justifica-se o estudo do efeito de lácteos em pacientes com DRGE, sendo que a avaliação da associação da dieta com os eventos de refluxo gastroesofágico pode auxiliar na mitigação dos sintomas dos pacientes diagnosticados com DRGE, possibilitando a melhoria da qualidade de vida das pessoas acometidas com essa doença.

2.1.6 Referencial teórico

2.1.6.1 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

Refluxo gastroesofágico (RGE) é a denominação dada à condição clínica caracterizada pelo fluxo retrógrado de conteúdo gástrico para o esôfago. Essa condição é frequente em lactentes, em virtude da imaturidade do sistema de defesa do corpo, normalmente não causando complicações maiores. Em alguns casos, essa condição causa outras complicações, como anemia, hemorragia digestiva, perda de peso, distúrbios respiratórios, sendo então denominada como doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (Guimarães; Corrêa; Ferraz, 2022; Pimenta; Carvalho; Norton, 2016; Soares *et al.*, 2014).

Embora as duas condições (RGE e DRGE) sejam muito comuns na infância, a prevalência de DRGE é menor que a de RGE, sendo que a primeira possui um prognóstico mais grave, levando a abordagens diagnósticas e terapêuticas diferentes (Soares *et al.*, 2014).

De acordo com Nirwan *et al.* (2020), a distribuição da prevalência da DRGE no mundo é uma condição clínica do sistema gastrointestinal muito prevalente, especialmente nos países ocidentais (entre 16,9% e 25,5% nos Estados Unidos e entre 12,1% e 16,3% na Europa). De acordo com estudos realizados no Brasil, foi identificada uma prevalência de DRGE superior a 30% na população urbana em algumas regiões brasileiras, posicionando o país entre aqueles que apresentam elevados índices da doença (Bor; Yüksel, 2017; Bor *et al.*, 2019; Guimarães; Corrêa; Ferraz, 2022).

De acordo com um estudo de Yamasaki *et al.* (2018), a proporção de pacientes com DRGE aumentou em todas as faixas etárias, exceto para as pessoas idosas, na última década. O maior aumento foi observado em pessoas na faixa de 30 a 39 anos. Além disso, a proporção de pacientes com DRGE que usavam inibidores da bomba de prótons também aumentou em todas as faixas etárias, exceto nos idosos, sendo o maior aumento no grupo de pessoas na faixa de 30 a 39 anos. Esses dados indicam que, embora a ocorrência da DRGE seja predominante na população idosa, cada vez mais está atingindo adultos jovens, o que serve de alerta para os médicos (Boulton; Dettmar, 2022; Yamasaki *et al.*, 2018).

2.1.6.2 Fisiopatologia da DRGE

A fisiopatologia da doença do refluxo gastroesofágico está relacionada ao desequilíbrio entre mecanismos de proteção e de agressão à mucosa esofágica. Essa doença apresenta muitas causas distintas, não sendo simples caracterizá-las. Durante a deglutição, os alimentos são conduzidos pelo esôfago da boca até o estômago, não devendo ocorrer o retorno do bolo alimentar. Anatomicamente existe uma série de barreiras que impedem esse retorno: esfíncter esofágico inferior, esôfago abdominal, crura diafragmática, ângulo de His, válvula de Gubaroff e ligamento frenoesofágico. Além disso, a própria motilidade esofágica, a saliva e a integridade do epitélio auxiliam na defesa da mucosa do esôfago, protegendo os tecidos (Costa *et al.*, 2019).

A fisiopatologia da DRGE está associada a um distúrbio do esfíncter esofágico inferior. A causa mais aceita é o relaxamento transitório desse esfíncter, o que ocasiona uma inibição do tônus do esfíncter independentemente da deglutição. Esse efeito é considerado fisiológico, breve e assintomático, porém, se houver um aumento da frequência desse fenômeno, ocorrerão eventos de refluxo ácido, o que pode levar a complicações. Esse relaxamento do esfíncter pode ser causado por diversos fatores fisiológicos e patológicos, como por exemplo: redução da pressão do esfíncter esofágico inferior, presença de hérnias de hiato, esvaziamento gástrico retardado, disfunção mastigatória, alterações na regulação da sensibilidade visceral mediada pelo sistema nervoso (Guimarães; Corrêa; Ferraz, 2022; Silva *et al.*, 2022).

A barreira antirrefluxo é considerada a principal estrutura envolvida na fisiopatologia da DRGE. De forma resumida, se houver comprometimento de algum dos componentes de proteção, ocorre o refluxo ácido, sendo a sua gravidade relacionada ao grau de comprometimento da estrutura da barreira. O retorno do conteúdo gástrico para o esôfago ocorre naturalmente quando a pressão abdominal é positiva e a pressão torácica negativa. Para compensar esse gradiente de pressão existe um mecanismo valvar na junção esofagogástrica,

no qual ocorre a compressão da porção abdominal do esôfago pelo diafragma pelo hiato diafragmático, atuando como um componente extrínseco do esfíncter esofágico inferior. Dessa forma, a porção abdominal do esôfago sofre pressão positiva, gerando estreitamento do lúmen esofágico e evitando o refluxo (Costa *et al.*, 2019; Soares *et al.*, 2014).

Kuze *et al.* (2023) investigaram a associação entre a disfunção mastigatória e a DRGE em pacientes idosos em áreas rurais no sul do Brasil. Os pesquisadores identificaram que os idosos com número reduzido de dentes e dificuldade de mastigação apresentaram elevada prevalência de DRGE, em função da mobilidade esofágica diminuída, assim como da lentidão do esvaziamento gástrico e do reduzido fluxo salivar, os quais são comuns em função do envelhecimento. Além disso, um estudo de Pauletti *et al.* (2022), que avaliou a associação entre a redução da função mastigatória e a DRGE, concluiu que essa disfunção pode ser um fator de risco para a DRGE. Os autores identificaram que a redução da mastigação estava associada com DRGE, manifestada por sintomas típicos ou por refluxo moderado, com uma prevalência aumentada em 38%.

De acordo com o estudo de Ribeiro *et al.* (2022), a maior prevalência de DRGE em obesos pode estar relacionada ao fato de que obesos com azia diferem de obesos sem azia em relação ao eixo cérebro-esôfago. Este eixo é interrompido central e periféricamente na presença de pirose, já que os obesos com azia mostraram maior conectividade funcional em várias redes cerebrais. No entanto, a quantidade de gordura visceral não foi relacionada à DRGE.

2.1.6.3 Manifestações clínicas e diagnóstico da DRGE

A fim de efetuar o correto diagnóstico da DRGE é fundamental, durante a anamnese e o exame físico, identificar os sintomas característicos, sua duração, intensidade, frequência, assim como os fatores desencadeantes e de alívio. Os principais sintomas que os pacientes com DRGE relatam são a pirose e a regurgitação, especialmente nos casos de DRGE típica. A pirose é definida como uma sensação de queimação retroesternal que se irradia do manúbrio esternal até a base do pescoço. Esses sintomas podem piorar após a realização das refeições, principalmente em decúbito. Outro sintoma importante relatado é a dor no peito, embora seja necessário descartar qualquer causa cardíaca (Boulton; Dettmar, 2022; Guimarães; Corrêa; Ferraz, 2022).

Pacientes com manifestações atípicas podem não apresentar sintomas típicos da DRGE. Há casos de DRGE atípica que mostram sintomas respiratórios, como tosse crônica, asma e rouquidão, sendo necessário o diagnóstico adequado. A investigação do refluxo gastroesofágico

em pacientes com tosse crônica deve ser feita quando há ausência de tabagismo, exclusão de asma, ou radiografias de tórax e seios da face dentro da normalidade. Para os casos em que há relatos de sintomas otorrinolaringológicos deve-se avaliar a presença de lesões, como edema, eritema, nódulos em prega vocal e granulomas, que são consideradas não específicas da DRGE. A ocorrência dos sintomas de DRGE pode levar a um impacto bastante negativo na qualidade de vida das pessoas, pois o refluxo ácido pode inclusive levar a esofagite erosiva, esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago (Galmiche *et al.*, 2006; Henry, 2014).

O diagnóstico da DRGE pode ser baseado apenas na história clínica e no exame físico. Entretanto, um dos exames mais utilizados para confirmação é a endoscopia digestiva alta, pois esta permite a visualização direta da mucosa esofágica e a identificação de possíveis complicações, como esofagites e estenoses. Outro método importante é a pHmetria esofágica, a qual quantifica a exposição do esôfago ao ácido, sendo possível avaliar o número de episódios de refluxo que ocorrem em 24 horas e a posição em que o paciente se encontrava durante o refluxo (Silva *et al.*, 2022; Soares *et al.*, 2014).

Estudos mostram que, mesmo em pessoas assintomáticas, há a possibilidade de ocorrer refluxo gastroesofágico. Akyüz *et al.* (2015) investigaram a relação entre o refluxo e o índice de massa corporal em pacientes obesos sem DRGE típica, e verificaram que há uma associação positiva entre essas variáveis. Gokturk *et al.* (2018) avaliaram a presença de refluxo em pacientes com e sem diabetes, e perceberam que o refluxo ácido se mostra comum em pacientes diabéticos, embora tenha sido mais evidenciado em pacientes obesos. Esses estudos mostram que em indivíduos obesos o refluxo gastroesofágico também deve ser investigado, a fim de prevenir futuras complicações.

2.1.6.4 Tratamento da DRGE

Existem diversas alternativas para o tratamento da DRGE, sendo fundamental a avaliação individual da situação do paciente, visto que alguns procedimentos são muito mais invasivos e que apresentam maior risco. As principais alternativas de tratamento são: uso de fármacos, intervenção cirúrgica, dieta específica, assim como o tratamento psicológico e uso de técnicas terapêuticas não tradicionais (Henry, 2014; Silva *et al.*, 2022)

Considerando o tratamento farmacológico, existem várias alternativas que podem ser utilizadas para a DRGE. Os fármacos de primeira escolha são os inibidores de bomba de prótons (IBP), os quais promovem a inibição da produção de ácido pelas células parietais do estômago, assim ocorrendo a redução da agressão do esôfago ocasionada pelo ácido. O tratamento deve

ser realizado pelo período mínimo de quatro a oito semanas (Henry, 2014). Entre os IBP disponíveis, há diversas possibilidades, sendo o omeprazol o mais empregado no Brasil. Outras possibilidades de IBP que estão disponíveis na maioria dos países desenvolvidos são: lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol. Algumas formulações especiais também estão disponíveis, como os comprimidos desintegrados de lansoprazol, que podem ser mais convenientes para alguns pacientes (Varannes; Coron; Galmiche, 2010). O tegoprazan, um novo medicamento bloqueador competitivo de potássio, também promove a inibição da bomba de prótons através de uma interação competitiva com o sítio de potássio da enzima sem ativação ácida (Silva *et al.*, 2022).

Se o paciente apresentar efeitos adversos aos IBP, podem ser utilizados fármacos antagonistas dos receptores H₂ da histamina (cimetidina, ranitidina, famotidina) ou ainda alginato e sucralfato, que visam ao alívio sintomático passageiro. Apesar do grande progresso feito no tratamento da DRGE nas últimas décadas, salienta-se que ainda existem muitas situações que não são melhoradas pelo tratamento farmacológico (Bor *et al.*, 2019; Galmiche; Zerbib; Varannes, 2013).

O tratamento cirúrgico é indicado nas seguintes situações: quando os pacientes necessitam usar a medicação de forma ininterrupta; quando ocorre intolerância ao tratamento clínico prolongado; ou ainda nas formas complicadas da doença. O tipo mais comum de cirurgia para a DRGE utiliza técnica videolaparoscópica, permitindo acesso à cavidade abdominal sem a necessidade de grandes incisões. A cirurgia consiste na confecção de uma válvula antirrefluxo gastroesofágica realizada com o fundo gástrico, corrigindo a parte anatômica, reduzindo a hérnia hiatal por deslizamento e restaurando a competência do esfíncter esofágico inferior (Galmiche *et al.*, 2011; Henry, 2014; Silva *et al.*, 2022; Simpson, 2020).

O estudo de Galmiche *et al.* (2011) comparou a terapia com esomeprazol e a cirurgia antirrefluxo laparoscópica em pacientes com DRGE, identificando que ambas foram eficientes para diminuir os sintomas nos pacientes e manter a doença em remissão por pelo menos cinco anos. Nesse caso, devem ser avaliados criteriosamente os riscos e benefícios envolvidos, tanto do ponto de vista econômico quanto do ponto de vista de qualidade de vida dos pacientes.

Apesar do grande progresso feito no tratamento clínico e cirúrgico da DRGE nas últimas décadas, ainda existem muitas necessidades não atendidas que não são abordadas por fármacos e por cirurgia. Aproximadamente 20-30% dos pacientes com refluxo, especialmente aqueles com manifestações extraesofágicas, respondem à terapia com IBP, sendo que a cirurgia laparoscópica também tem menos probabilidade de alcançar resultados satisfatórios (Galmiche; Zerbib; Varannes, 2013).

A adequação da dieta, que na maioria das vezes envolve a mudança de hábitos, é também uma estratégia não farmacológica e não cirúrgica amplamente utilizada para minimizar os sintomas percebidos pelos pacientes na DRGE. Algumas medidas comportamentais sugeridas são: elevação da cabeceira da cama, diminuição da ingestão de alguns alimentos (cítricos, café, bebidas alcoólicas), suspensão do fumo, redução do peso corporal, eliminação do hábito de deitar-se nas duas horas posteriores às refeições. Entretanto, questiona-se o respaldo científico dessas medidas, com benefícios mínimos para a maioria dos pacientes com DRGE. Salienta-se a necessidade da individualização da dieta de cada paciente, levando-se em conta as queixas particulares em relação aos sintomas, de forma a aumentar a adesão ao tratamento (Henry, 2014; Silva *et al.*, 2022).

2.1.6.5 Dieta FODMAP

FODMAP (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*) é um acrônimo utilizado para identificar os carboidratos de cadeia curta que cumprem três requisitos: são fracamente absorvidos pelo intestino delgado, são fermentescíveis, são osmoticamente ativos. Exemplos de FODMAP são: lactose, frutose, inulina, oligofrutose, sorbitol (Mikut *et al.*, 2022; Vakil, 2018).

Diversos estudos têm mostrado que uma dieta com menores teores de FODMAP podem auxiliar no tratamento de várias doenças do aparelho digestivo, como: síndrome do intestino irritável, supercrescimento bacteriano do intestino delgado, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença do refluxo gastroesofágico, embora o mecanismo específico ainda não seja claro (Mikut *et al.*, 2022; Tack *et al.*, 2022; Varjú *et al.*, 2017).

Sabe-se que tanto a deficiência quanto o excesso de serotonina podem causar problemas gastrointestinais, sendo que aproximadamente 90% do triptofano é metabolizado no intestino e pode levar à produção de serotonina (Chojnacki *et al.*, 2022). Considerando que uma dieta pobre em FODMAP é recomendada para pacientes com problemas intestinais, mas não traz o alívio do desconforto abdominal em muitas situações, Chojnacki *et al.* (2022) avaliaram o efeito de uma dieta com baixo teor de triptofano sobre os sintomas abdominais e mentais em pacientes com distúrbios gastrointestinais. Os resultados mostraram que uma dieta com menos triptofano pode reduzir as queixas abdominais e não afeta a saúde mental, especialmente em pacientes com síndrome do intestino irritável.

Piche *et al.* (2003) avaliaram o efeito da fermentação microbiana induzida pela administração de fruto-oligossacarídeos em pacientes com DRGE. Os pesquisadores

identificaram que o processo fermentativo induz o relaxamento do esfíncter esofágico, aumentando os episódios de refluxo ácido e os sintomas de DRGE.

Geysen *et al.* (2019) investigaram o efeito de frutose e frutanos (dois FODMAP) sobre o relaxamento do esfíncter esofágico inferior, responsável pelos eventos de DRGE. O estudo verificou o número de relaxamentos e de refluxos nas cinco horas subsequentes ao consumo de refeição contendo os FODMAP referidos. Os resultados mostraram que a ingestão de frutanos aumentou o número de relaxamentos do esfíncter em relação ao placebo, mas os pesquisadores salientaram a necessidade de ampliar esse tipo de estudo.

Patcharatrakul *et al.* (2022) avaliaram os efeitos da dieta rica em FODMAP (macarrão de trigo) e da dieta pobre em FODMAP (macarrão de arroz) sobre os sintomas típicos de refluxo gastroesofágico. Os pesquisadores identificaram mais sintomas típicos de DRGE quando a dieta usada era rica em FODMAP, bem como houve maior produção de gases intestinais nessa situação, mostrando que a adequação da dieta pode ser uma estratégia eficiente para controlar os sintomas da DRGE. Em um estudo complementar, Plaidum *et al.* (2022) avaliaram o uso de refeições com trigo e arroz sobre os sintomas de DRGE, o relaxamento do esfíncter gastroesofágico e a produção de gás intestinal. Neste trabalho complementar, os autores verificaram mais eventos de relaxamento do esfíncter e mais sintomas de DRGE quando a dieta usada foi com trigo, mostrando que o uso de arroz ao invés de trigo pode minimizar os sintomas associados à DRGE.

Entretanto, a dieta com baixo teor de FODMAP nem sempre apresenta significativa diminuição dos eventos de refluxo gastroesofágico. Um ensaio clínico coordenado por Rivière *et al.* (2021) mostrou que a dieta pobre em FODMAP teve efeitos limitados e similares ao uso de conselhos dietéticos usuais (diminuição de tabaco, café, álcool, gordura, entre outras recomendações relacionadas a deitar e dormir) sobre os sintomas de pacientes com DRGE. Além disso, conforme estudo de Tuck *et al.* (2019), uma grande dificuldade da implementação de dietas com baixo teor de FODMAP é a adesão dos pacientes, especialmente se não houver uma educação e acompanhamento de profissional específico para esse fim.

Um dos componentes considerados como FODMAP é a lactose, que é um dissacarídeo formado por glicose e galactose, sendo um açúcar presente no leite. A hidrólise da lactose ocorre no intestino delgado, através da ação da enzima lactase. A partir da carência parcial ou total dessa enzima, a lactose não é digerida e fica disponível no intestino delgado e no cólon para a flora bacteriana presente fermentá-la, o que resulta em gases que levam à sintomatologia de intolerância à lactose. A intolerância à lactose e a alergia à proteína do leite de vaca são distúrbios alimentares que mostram grande impacto na vida de lactentes e crianças jovens.

Estima-se que entre a prevalência de alergia à proteína do leite de vaca seja entre 2 e 5% nas crianças, enquanto a prevalência da intolerância à lactose seja em torno de 68% da população mundial. Os países europeus apresentam os menores índices de intolerância à lactose, enquanto os países africanos e asiáticos têm os maiores índices (Carvalho *et al.*, 2022; Storhaug; Fosse; Fadnes, 2017).

A intolerância à lactose também pode levar a um crescimento exagerado das bactérias no intestino delgado, com produção de gás hidrogênio e metano, ocasionando distensão abdominal, dor e diarreia. Esses fenômenos podem desencadear ou levar a um quadro de maior sintomatologia, tanto em pacientes diagnosticados com DRGE quanto em pacientes ainda não diagnosticados (Ghafoor; Karunaratne; Rao, 2022).

De acordo com Caselli *et al.* (2009), existe relação entre a intolerância alimentar e a DRGE, sendo que o café, a alface e o leite foram os alimentos que apresentaram maiores reações indesejadas. Em um ensaio controlado randomizado, Caselli *et al.* (2014) verificaram que a intolerância alimentar pode contribuir nos sintomas desenvolvidos na DRGE, sugerindo a exclusão de alimentos da dieta, especialmente para pacientes que não respondem adequadamente aos inibidores da bomba de prótons.

Em um estudo, Piche *et al.* (2000) investigaram o efeito do consumo de lactose e de ácidos graxos de cadeia curta sobre a função do esfíncter esofágico em humanos. Nesse estudo percebeu-se que a fermentação da lactose, provocada por colônias bacterianas intestinais, afetou marcadamente a função do esfíncter, embora os autores não tenham conseguido identificar o mecanismo por trás desse fenômeno. Apesar desse estudo ter verificado a relação da lactose com o esfíncter esofágico, não foi avaliada se havia relação direta com a DRGE.

2.1.7 Metodologia

2.1.7.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo exploratório experimental, descritivo e analítico, com abordagem quantitativa, cujo preditor é a ingestão de lactose e o desfecho é a pirose.

2.1.7.2 Local e período de realização

O estudo será realizado na Clínica Endopasso, situada em Passo Fundo, RS, no período de agosto de 2023 a julho de 2024, conforme autorização apresentada no Anexo A.

2.1.7.3 População, amostragem e recrutamento

A população deste estudo compreenderá pacientes acometidos por doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) atendidos na Clínica Endopasso, situada em Passo Fundo, RS. A amostra será do tipo não probabilística e selecionada por conveniência, incluindo os pacientes com diagnóstico de DRGE atendidos entre os anos de 2020 e 2024 (endoscopia retrospectiva até o início da pesquisa e prospectiva desde então), que aceitarem participar da pesquisa. Os participantes serão convidados pelo pesquisador a partir do diagnóstico de DRGE durante consulta médica na Clínica Endopasso.

Serão incluídos pacientes de ambos os sexos, entre 18 anos e 70 anos de idade, diagnosticados com DRGE (CID-10 K210), na presença de pirose incomodativa na ausência de tratamento ácido supressor. Tal queixa será caracterizada com a aplicação do Questionário de Sintomas na DRGE, em versão encurtada (Anexo B), que é um instrumento americano validado para o uso no Brasil (Fornari *et al.*, 2004). Os critérios de exclusão serão pacientes diagnosticados com esofagite de refluxo graus A e D de Los Angeles, esôfago de Barrett, e hérnia hiatal maior que 3 cm. Serão excluídos também aqueles que têm o diagnóstico de intolerância absoluta a lactose (quadro intenso de dor abdominal, distensão e/ou diarreia ao ingerir lactose), assim como os participantes que por outros motivos não toleram o consumo de derivados lácteos.

Estima-se que o tamanho da amostra desta pesquisa seja de 20 participantes (sendo controles de si mesmos). Conforme cálculo amostral sugerido por Röhrig *et al.* (2010), considerando como 5 a estimativa da diferença de efeito entre os grupos, assim como um nível de significância de 5%, poder de estudo de 80% e desvio padrão de 5%, o número mínimo de participantes é de 14.

Após o consentimento em participar do estudo, registrado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), os participantes serão orientados quanto à coleta dos dados e aos procedimentos relacionados à alimentação.

Para a participação na pesquisa, os participantes que fazem uso de inibidores de bomba de prótons serão orientados a suspender a medicação quatro dias antes do preenchimento do questionário de sintomas da DRGE, de forma a caracterizar a presença de pirose. Caso não ocorra a recidiva da pirose, o paciente será excluído do estudo, e poderá retornar ao uso do seu medicamento. Durante todo o período de experimentação (total de 16 dias), o participante

poderá tratar episódios de pirose moderada a intensa com um antiácido (hidróxido de magnésio 85,5 mg/mL), que será fornecido gratuitamente pela equipe de pesquisa

2.1.7.4 Variáveis, instrumentos e coleta de dados

Após a confirmação da inclusão no estudo, serão coletadas as informações epidemiológicas (idade, sexo, peso, altura, comorbidades, medicamentos em uso, hábitos de vida) dos pacientes, a partir da ficha apresentada no Apêndice B. A coleta de dados será realizada pelo assistente da pesquisa (discente Christian Oliveira Reinehr) e pelo responsável (professor Fernando Fornari).

Os participantes serão randomizados de forma que metade (grupo 1 com 10 participantes) efetuará a alimentação sem lactose na primeira semana, durante 5 dias (de segunda-feira a sexta-feira), enquanto a outra metade (grupo 2 com 10 participantes) fará a alimentação com lactose (200 mL de leite integral no café da manhã e 200 mL na ceia) durante os 5 dias (total de 2 litros de leite). Na semana subsequente, os grupos serão invertidos, de forma que o grupo 2 fará a alimentação sem lactose e o grupo 1 com lactose. Durante a alimentação sem lactose não será permitida a ingestão de outros alimentos lácteos, com exceção de uma a duas fatias de queijo mussarela por dia. Os participantes serão orientados a proceder a marcação, durante o período, dos eventos relacionados aos sintomas percebidos (pirose, regurgitação, desconforto abdominal, entre outros), conforme apresentado no Apêndice C.

Durante a semana que estiver ingerindo produtos lácteos, cada participante realizará um teste de hidrogênio expirado, conforme metodologia proposta por Catanzaro, Sciuto e Marotta (2021). O teste é baseado no princípio de que a lactose não digerida é fermentada pela microbiota intestinal, com produção de gás hidrogênio. Para a realização do teste, os participantes farão a ingestão de 25 a 50 g de lactose, sendo então realizada a medição do gás hidrogênio (GastroCH4ECKTM Gastrolyzer[®]) a cada 15 min por 2 horas. Um aumento na concentração de gás hidrogênio expirado maior que 20 ppm é indicativo de intolerância à lactose.

2.1.7.5 Processamento, controle de qualidade e análise dos dados

Os dados serão duplamente digitados em banco a ser criado no software EpiData (versão 3.1) e transferidos para software estatístico PSPP (versão 1.5.3) para as análises estatísticas. Ambos os softwares são de distribuição livre.

A análise consistirá de distribuição absoluta e relativa das frequências das variáveis categóricas e de medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis numéricas para caracterização da amostra. Será verificada a incidência de eventos da DRGE e analisada a sua associação com as variáveis preditoras, por meio do teste t de Student (teste paramétrico que serve para comparar duas médias quando os dados assumirem a distribuição normal) e do teste de qui-quadrado (teste não-paramétrico que serve para comparar duas proporções quando os dados assumirem qualquer distribuição), considerando um nível de significância de 5%.

2.1.7.6 Aspectos éticos

A participação não é obrigatória e todos têm plena autonomia para decidir se querem ou não participar, bem como para desistir da colaboração neste estudo no momento em que desejarem, sem necessidade de qualquer explicação e sem nenhuma forma de penalização. Se o participante recusar ou mesmo interromper a sua participação, o seu atendimento na instituição de saúde não será prejudicado. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações prestadas. Qualquer dado que possa identificar os participantes será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e o material armazenado em local seguro. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, físico ou digital, por um período de cinco anos, sendo posteriormente destruído.

A participação na pesquisa poderá causar riscos de desconforto ou constrangimento em virtude das respostas colocadas durante as coletas de dados. Para minimizar esses riscos, será deixada em aberto a possibilidade de responder ou não a pesquisa e a pergunta que tenha causado desconforto, bem como a adoção de total sigilo de identidade dos participantes da pesquisa.

A realização dos testes respiratórios também pode provocar desconforto abdominal (estufamento, azia, dor abdominal) em função da ingestão de lactose. Os participantes receberão assistência médica imediata para minimizar os eventuais efeitos citados.

Durante a realização das dietas (com lácteos e sem lácteos), os participantes poderão desenvolver sintomas relacionados à Doença do Refluxo Gastroesofágico, como azia e desconforto abdominal. Caso os sintomas ocorram, os participantes serão orientados a utilizar a medicação fornecida para minimizar o evento, que consiste na administração de antiácido (hidróxido de magnésio), conforme orientação do pesquisador responsável.

Em todas as situações citadas anteriormente, caso seja identificado algum sinal de desconforto da sua participação na pesquisa, o próprio pesquisador, especialista em

Gastroenterologia, compromete-se em efetuar a orientação e atendimento para resolução da situação. Caso algum dos riscos mencionados se concretize, a instituição envolvida será informada, através de e-mail, sobre o ocorrido.

Os participantes terão como benefício direto conhecer o seu nível de intolerância à lactose. Além disso, após a conclusão do estudo, os participantes receberão orientação em relação à alimentação para minimizar os efeitos negativos da Doença do Refluxo Gastroesofágico. Como benefício indireto os participantes terão contribuído com a construção de conhecimento quanto à relação da ingestão de lactose e a Doença do Refluxo Gastroesofágico, propiciando que os profissionais da saúde possam orientar os pacientes de forma mais adequada.

A devolutiva dos resultados para os participantes e para a instituição será efetuada através do envio, por meio digital, de relatório síntese com as principais conclusões do estudo.

Este projeto será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul, que fará a apreciação dos aspectos éticos relacionados ao seu desenvolvimento. A coleta de dados somente iniciará após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

2.1.8 Recursos

O Quadro 1 apresenta o orçamento do projeto, considerando os itens de custeio previstos para a sua realização. Os recursos necessários são de responsabilidade do pesquisador.

Quadro 1 – Orçamento do projeto (itens de custeio)

Itens de custeio	Valor unitário (R\$)	Quantidade	Valor total (R\$)	Especificação
Papel A4 (500 folhas)	25,00	2	50,00	Folhas para a coleta de dados e os termos de consentimento
Lactose (500 g)	90,00	2	180,00	Reagente para a realização do teste respiratório
Chá (50 g)	5,00	20	100,00	Chá para a realização da alimentação sem lactose
Leite integral (1 L)	5,00	40	200,00	Leite para a realização da alimentação com lactose
Leite de magnésia (85,5 mg/mL)	15,00	20	300,00	Antiácido fornecido para aliviar sintomas da DRGE
TOTAL			830,00	

Fonte: elaborado pelo autor (2023)

2.1.9 Cronograma

Os Quadros 2 e 3 apresentam os cronogramas previstos para o desenvolvimento do projeto de pesquisa nas disciplinas de Trabalho de Curso II e Trabalho de Curso III, respectivamente.

Quadro 2 – Cronograma de desenvolvimento da disciplina de Trabalho de Curso II

Atividade	Mês (2023)				
	8	9	10	11	12
Revisão bibliográfica	■	■	■	■	■
Apreciação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa	■				
Recrutamento dos participantes		■	■	■	
Coleta dos dados epidemiológicos e da DRGE			■	■	■
Orientações dos participantes sobre o registro da alimentação			■	■	■
Realização das dietas com e sem lactose			■	■	■
Entrega do Trabalho de Curso II					■

Fonte: elaborado pelo autor (2023)

Quadro 3 – Cronograma de desenvolvimento da disciplina de Trabalho de Curso III

Atividade	Mês (2024)					
	2	3	4	5	6	7
Avaliação e discussão dos resultados	■	■	■			
Avaliação dos possíveis periódicos para publicação		■				
Enquadramento do artigo nas normas das revistas			■	■		
Apresentação e entrega do Trabalho de Curso III					■	
Envio do relatório para o Comitê de Ética em Pesquisa						■

Fonte: elaborado pelo autor (2023)

2.1.10 Referências

AKYÜZ, Filiz; UYANIKOGLU, Ahmet; ERMIS, Fatih; ARICI, Serpil; AKYÜZ, Ümit; BARAN, Bülent; PINARBASI, Binnur; GUL, Nurdan. Gastroesophageal reflux in asymptomatic obese subjects: an esophageal impedance-pH study. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 10, p. 3030-3034, 2015.

DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.3030>

BOR, Serhat; YÜKSEL, Elif Saritas. How is the gastroesophageal reflux disease prevalence, incidence, and frequency of complications (stricture/esophagitis/Barrett's esophagus/carcinoma) in Turkey compared to other geographical regions globally? **Turkish Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 1, p. 4-9, 2017.

DOI: <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.03>

BOR, Serhat; KALKAN, Ismail Hakki; ÇELEBI, Altai; DINÇER, Dinç; AKYÜZ, Filiz; DETTMAR, Peter; ÖZEN, Hasan. Alginates: From the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment. **Turkish Journal of Gastroenterology**, v. 30, n. 2, p. 109-136, 2019.

DOI: <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.19677>

BOULTON, Katie H. A.; DETTMAR, Peter W. A narrative review of the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD). **Annals of Esophagus**, v. 5, n. 7, p. 1-10, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.21037/aoe-20-80>

CARVALHO, Lanna do Carmo; SILVA, Sofia Carneiro Mansur; MORAES, Jonathan Ballico; PISSOLATTO, Gabrielle Grecov; FERNANDES, Rejane Batista; FARIA, Jessica Pagan; FORMIGA JÚNIOR, José Alencar; RODRIGUES, Luiza Amarante; GONÇALVES, Renata Moreira; GREHS, Martha Lorem. A intolerância a lactose e a alergia a proteína do leite de vaca (APLV): as principais considerações clínicas. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, e4411729651, p. 1-9, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i7.29651>

CASELLI, Michele; ZENI, Elena; CASCIO, Natalina; ALVISI, Vittorio; STANGHELLINI, Vincenzo. A possible role of food intolerance in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. **American Journal of Gastroenterology**, v. 104, n. 8, p. 2115-2116, 2009.

DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.208>

CASELLI, Michele; ZULIANI, Giovanni; CASSOL, Francesca; FUSETTI, Nadia; ZENI, Elena; CASCIO, Natalina; SOAVI, Cecilia; GULLINI, Sergio. Test-based exclusion diets in gastro-esophageal reflux disease patients: A randomized controlled pilot trial. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 45, p. 17190-17195, 2014.

DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.17190>

CATANZARO, Roberto; SCIUTO, Morena; MAROTTA, Francesco. Lactose intolerance: Old and new knowledge on pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 3, p. 499-509, 2021.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00792-9>

CHHABRA, Pratyaksh; INGOLE, Nishikant. Gastroesophageal reflux disease (GERD): highlighting diagnosis, treatment, and lifestyle changes. **Cureus**, v. 14, n. 8, e28563, p. 1-8, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.28563>

CHOJNACKI, Cezary; MEDREK-SOCHA, Marta; BLONSKA, Aleksandra; ZAJDEL, Radoslaw; CHOJNACKI, Jan; POPLAWSKI, Tomasz. A reduced tryptophan diet in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome improves their abdominal symptoms and their quality of life through reduction of serotonin levels and its urinary metabolites.

International Journal of Molecular Sciences, v. 23, p. 15314, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232315314>

COSTA, Gabriela Farah; DIAS, Daniela Aredes; DINIZ, Taynara Caroline; BICALHO, Joseph Gualberto; DELFIM, Alyne Martins; CAL, Andre França Fontes; ARRUDA, Barbara Candida Alves Pereira; VITA, Amanda Rossi Poncio; TAVARES, Lorena Bretas Stelzer; GUIMARÃES, Domingos Savio; SOUZA, Magno Freire; WERNEQUE, Lissa Carvalho; SOUZA, Gessika Cardoso; VITORIA, Rayane Melo Vilarino; GONÇALVES, Luana de Almeida Albino; SANTOS, Anna Claudia Sabino; SILVA, Julianna Vaz; PASSOS, Ana Rita de Oliveira. A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e seus mecanismos fisiopatológicos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 29, n. 1, p. 116-119, 2019. Disponível em:

<https://www.mastereditora.com.br/periodico/20191208_113222.pdf>. Acesso em: 31 mar. 2023.

FORNARI, Fernando; GRUBER, Antônio Carlos; LOPES, Antônio de Barros; CECCHETTI, Dileta; BARROS, Sérgio Gabriel Silva. Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 41, n. 4, p. 263-267, 2004.

DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032004000400012>

FOX, Mark; GYAWALI, C. Prakash. Dietary factors involved in GERD management. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 62-63, e101826, p. 1-5, 2023.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2023.101826>

GALMICHE, Jean Paul; CLOUSE, Ray E.; BÁLINT, András; COOK, Ian J.; KAHRILAS, Peter J.; PATERSON, William G.; SMOUT, Andre J. P. M. Functional esophageal disorders. **Gastroenterology**, v. 130, n. 5, p. 1459-1465, 2006.

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.060>

GALMICHE, Jean-Paul; HATLEBAKK, Jan; ATTWOOD, Stephen; ELL, Christian, FIOCCA, Roberto; EKLUND, Stefan; LANGSTRÖM, Göran; LIND, Tore; LUNDELL, Lars. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD. **JAMA**, v. 305, n. 19, p. 1969-1977, 2011.

DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.626>

GALMICHE, Jean Paul; ZERBIB, Frank; VARANNES, Stanislas Bruley. Treatment of GORD: three decades of progress and disappointments. **United European Gastroenterology Journal**, v. 1, n. 3, p. 140-150, 2013.

DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640613484021>

GEYSEN, Hannelore; GIELIS, Eva; DELOOSE, Eveline; VANUYTSEL, Tim; TACK, Jan; BIESIEKIERSKI, Jessica R.; PAUWELS, Ans. Acute administration of fructans increases the number of transient lower esophageal sphincter relaxations in healthy volunteers.

Neurogastroenterology & Motility, v. 32, e13727, p. 1-7, 2019.

DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.13727>

GHAFOOR, Adil; KARUNARATNE, Tennekoon; RAO, Satish S. C. Bacterial overgrowth and lactose intolerance: how to best assess. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 25, n. 5, p. 334-340, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000861>

GOKTURK, Suut; AKYUZ, Filiz; ARICI, Serpil; ALPASLAN, Busra; ORMECI, Asli; SOYER, Ozlem Mutluay; EVIRGEN, Sami; CAVUS, Bilger; UZUM, Ayse Kubat; GUL, Nurdan; AKYUZ, Umit; KARACA, Cetin; DEMIR, Kadir; KAYMAKOGLU, Sabahattin; SATMAN, Ilhan; BESISIK, Fatih. Gastroesophageal reflux in asymptomatic patients with diabetes: an impedance study diabetes, obesity and gastroesophageal reflux. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 128, n. 1, p. 52-58, 2018.

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0783-2327>

GUIMARÃES, Isabella Moreno Ferreira; CORRÊA, Lucas Souto Gonçalves; FERRAZ, Adriana Rodrigues. Doença do refluxo gastroesofágico: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 15, e10828, p. 1-7, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.25248/REAMed.e10828.2022>

HENRY, Maria Aparecida Coelho de Arruda. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. **ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 27, n. 3, p. 210-215, 2014.

DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-67202014000300013>

KATZKA, David A.; PANDOLFINO, John, E.; KAHRILAS, Peter J. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, p. 767-776, 2020.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.015>

KUZE, Luana Soares; FORNARI, Fernando; COLLARES, Kauê; BONA, Alvaro Della. Association between masticatory dysfunction and gastroesophageal reflux disease: A population-based study in the elderly. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 50, n. 2, p. 150-156, 2023.

DOI: <https://doi.org/10.1111/joor.13399>

MIKUT, Karolina; WIJATA, Aleksandra; OSIAK, Joanna; KEDZIORA-KORNATOWSKA, Kornelia. The use and efficacy of the low FODMAP diet in the treatment of gastrointestinal diseases. **Journal of Health Study and Medicine**, v. 22, p. 69-83, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.36145/JHSM2022.11>

MILANI, Daiane C.; VENTURINI, Ana Paula C.; CALLEGARI-JACQUES, Sidia M.; FORNARI, Fernando. Gastro-oesophageal reflux disease and dental erosions in adults: influence of acidified food intake and impact on quality of life. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 28, n. 7, p. 797-801, 2016.

DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000622>

NIRWAN, Jorabar Singh; HASAN, Syed Shahzad; BABAR, Zaheer-Ud-Din; CONWAY, Barbara R.; GHORI, Muhammad Usman. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 10, e5814, p. 1-14, 2020.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62795-1>

PATCHARATRAKUL, Tanisa; LINLAWAN, Sittikorn; PLAIDUM, Suppawatsa; GONLACHANVIT, Sutep. The effect of rice vs. wheat ingestion on postprandial gastroesophageal reflux (GER) symptoms in patients with overlapping GERD-Irritable Bowel Syndrome (IBS). **Foods**, v. 11, n. 1, e26, p. 1-11, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11010026>

PAULETTI, Roberta Neuwald; CALLEGARI-JACQUES, Sidia M.; FORNARI, Laura; MORAES, Jr. Iran; FORNARI, Fernando. Reduced masticatory function predicts gastroesophageal reflux disease and esophageal dysphagia in patients referred for upper endoscopy: A cross-sectional study. **Digestive and Liver Disease**, v. 54, n. 3, p. 331-335, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.09.016>

PICHE, Thierry; ZERBIB, Frank; VARANNES, Stanislas Bruley; CHERBUT, Christine; ANINI, Younès; ROZE, Claude; QUELLEC, Allain; GALMICHE, Jean-Paul. Modulation by colonic fermentation of LES function in humans. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 278, n. 4, p. G578-G584, 2000.

DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.278.4.G578>

PICHE, Thierry; VARANNES, Stanislas Bruley; SACHER-HUVELIN, Sylvie; HOLST, Jens Juul; CUBER, Jean Claude; GALMICHE, Jean Paul. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology**, v. 124, n. 4, p. 894-902, 2003.

DOI: <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50159>

PIMENTA, Júlio Rocha; CARVALHO, Simone Diniz; NORTON, Rocksane de Carvalho. Gastroesophageal reflux. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 26, n. 6, p. 76-81, 2016.

DOI: <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20160061>

PLAIDUM, Suppawatsa; PATCHARATRAKUL, Tanisa; PROMJAMPA, Wachinee; GONLACHANVIT, Sutep. The effect of fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAP) meals on transient lower esophageal relaxations (TLESR) in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients with overlapping irritable bowel syndrome (IBS). **Nutrients**, v. 14, n. 9, e1755, p. 1-12, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14091755>

RIBEIRO, Marcelo; FORCELINI, Cassiano Mateus; NAVARINI, Daniel; SODER, Ricardo Bernardi; FORNARI, Fernando. Disruption of the brain-esophagus axis in obese patients with heartburn. **Diseases of the Esophagus**, v. 35, n. 11, p. 1-9, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.1093/dote/doac021>

RIVIÈRE, Pauline; VAUQUELIN, Blandine; ROLLAND, Emiliane; MELCHIOR, Chloé; ROMAN, Sabine; VARANNES, Stanislas Bruley; MION, François; GOURCEROL,

Guillaume; SACHER-HUVELIN, Sylvie; ZERBIB, Frank. Low FODMAPs diet or usual dietary advice for the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: An open-labeled randomized trial. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 33, n. 9, e14181, p.1-8, 2021.

DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.14181>

RÖHRIG, Bernd; PREL, Jean-Baptist; WACHTLIN, Daniel; KWIECIEN, Robert; BLETTNER, Maria. Sample size calculation in clinical trials. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 107, p. 552-556, 2010.

DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0552>

SILVA, Andrew Pereira; SOUZA, Pedro Érico Alves; NEVES, Halêssa Rodrigues; NUNES, Valdomiro Ewerson Pereira; SILVA, Natany Mara de Medeiros; RIBEIRO, Wanderson Alves; CUNHA, Guilherme Monteiro; PEREIRA, Rodolpho Gomes; GONÇALVES, Gabriel Gomes; AMORIM, Marcelo Fagundes; DAMASO, Cristiane Ramos Santos; PINTO, Arlene dos Santos; LUCAS, Íris Campos. Novas evidências no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, e237111133548, p. 1-12, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33548>

SIMPSON, Scott B. Refractory gastro-oesophageal reflux disease and laryngopharyngeal reflux - Use the bottom up approach. **Archives of Gastroenterology Research**, v. 1, n. 4, p. 95-104. 2020.

DOI: <https://doi.org/10.33696/Gastroenterology.1.017>

SOARES, Aline Campos; PESSOA, Ana Cláudia Santos Martins; CAMPOS, Feranda Delamanche; STAUFFER, Rayra Meira; CRUZ, Aiala Xavier Felipe. Refluxo gastroesofágico e doença do refluxo gastroesofágico: Revisão. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 8, n. 2, p. 51-53, 2014. Disponível em:

<https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141001_074808.pdf>. Acesso em: 31 mar. 2023.

STORHAUG, Christian Løvold; FOSSE, Svein Kjetil; FADNES, Lars T. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 2, n. 10, p. 738-746, 2017.

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30154-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30154-1)

TACK, Jan; PANDOLFINO, John E. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. **Gastroenterology**, v. 154, p. 277-288, 2018.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.047>

TACK, Jan; TORNBLOM, Hans; TAN, Victoria; CARBONE, Florencia. Evidence-based and emerging dietary approaches to upper disorders of gut–brain interaction. **American Journal of Gastroenterology**, v. 117, n. 6, p. 965-972, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001780>

TUCK, Caroline J.; REED, David E.; MUIR, Jane G.; VANNER, Stephen J. Implementation of the low FODMAP diet in functional gastrointestinal symptoms: A real-world experience. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 32, n. 1, e13730, p. 1-13, 2019.

DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.13730>

VAKIL, Nimish. Dietary fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAPs) and gastrointestinal disease. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 33, n. 4, p. 468-475, 2018.

DOI: <https://doi.org/10.1002/ncp.10108>

VARANNES, Stanilas Bruley; CORON, Emmanuel; GALMICHE, Jean-Paul. Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs? **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 6, p. 905-921, 2010.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.09.004>

VARJÚ, Péter; FARKAS, Nelli; HEGYI, Péter; GARAMI, András; SZABÓ, Imre; ILLÉS, Anita; SOLYMÁR, Margit; VINCZE, Áron; BALSÓ, Márta; PÁR, Gabriella; BAJOR, Judit; SZÜCS, Ákos; HUSZÁR, Orsolya; PÉCSI, Dániel; CZIMMER, József. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. **PLOS ONE**, v. 12, n. 8, e0182942, p. 1-15, 2017.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182942>

YAMASAKI, Takahisa; HEMOND, Colin; EISA, Mohamed; GANOCY, Stephen; FASS, Ronnie. The changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease: Are patients getting younger? **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 24, n. 4, p. 559-569, 2018.

DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm18140>

YIRRINKI, Lakshmi Vasudha. Gastroesophageal reflux disease. **Journal of Liver: Disease & Transplantation**, v. 9, e4, 2020.

DOI: [https://doi.org/10.37532/jldt.2020.9\(4\).176](https://doi.org/10.37532/jldt.2020.9(4).176)

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

2.2.1 Introdução

O presente estudo, orientado pelo Prof. Dr. Fernando Fornari e intitulado “Associação entre ingestão de lactose e doença do refluxo gastroesofágico: um estudo de coorte”, tem como objetivo geral avaliar a associação entre a ingestão de leite e a ocorrência de pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico.

2.2.2 Desenvolvimento

O projeto foi redigido no primeiro semestre de 2023, durante a disciplina de Trabalho de Curso I. A Declaração de Ciência e Concordância da instituição (Clínica Endopasso – Instituto de Endoscopia Digestiva de Passo Fundo) para a realização da pesquisa foi obtida no dia 29 de junho de 2023, conforme apresentado no Anexo A. O encaminhamento do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) foi efetuado no dia 10 de julho de 2023, após a inclusão das informações e da documentação na Plataforma Brasil. O Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) foi registrado na Plataforma Brasil sob o número 71180223.5.0000.5564.

A apreciação ética pelo CEP da UFFS foi realizada em reunião no mês de agosto, sendo que o parecer apresentou uma série de pendências relacionadas ao projeto: 2 pendências referentes aos riscos, 5 pendências referentes à metodologia proposta, 3 pendências referentes ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e 1 pendência referente às fichas de coleta de dados. As solicitações de adequação foram atendidas e o projeto corrigido foi novamente encaminhado ao CEP da UFFS no dia 11 de agosto de 2023. A aprovação do projeto pelo CEP da UFFS foi emitida em 17 de agosto de 2023, conforme documento apresentado no Anexo C, permitindo a execução da pesquisa conforme o cronograma estabelecido. O parecer de aprovação no CEP da UFFS foi registrado sob o número 6.245.264.

Após aprovação da execução da pesquisa, foi realizada reunião com o orientador para estabelecer os próximos passos previstos no cronograma.

Após a aprovação ética foi preparado o material necessário para realizar a pesquisa, incluindo a impressão dos formulários de coleta de dados e dos TCLE, bem como a aquisição dos produtos previstos. Para a execução dos experimentos foi necessária a aquisição de leite integral (2 litros para cada participante), chá de camomila (2 caixas com 10 saquinhos para cada

participante) e antiácido (2 cartelas de magnésia bisurada para cada participante). A escolha das marcas selecionadas para aquisição ocorreu em virtude de sua disponibilidade na região. Os produtos foram adquiridos a partir de setembro de 2023.

A aleatorização da ordem de execução das dietas (sem lácteos ou com lácteos) foi efetuada de forma balanceada a partir de lista gerada por *software online* gratuito, disponível em <<https://miniwebtool.com/br/randomize-lines/>>, considerando a restrição de que para 10 participantes a primeira dieta fosse sem lácteos e que para os outros 10 participantes a dieta inicial fosse com lácteos.

O recrutamento dos participantes foi efetuado a partir da verificação de possíveis candidatos que haviam marcado consulta na Clínica Endopasso nos meses subsequentes à aprovação do estudo. Todos os pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa. A explicação do estudo e o convite formal (com apresentação do TCLE) foram efetuados na clínica ou na própria residência do paciente, conforme sua disponibilidade. Após a assinatura do TCLE, cada participante foi incluído no estudo, sendo coletados os seus dados demográficos e clínicos, bem como foi feita a orientação individual em relação aos procedimentos da dieta e do registro dos resultados, conforme ordem aleatória previamente estabelecida.

O primeiro paciente foi recrutado no final do mês de setembro de 2023, sendo que os demais foram sendo incluídos no estudo nas semanas subsequentes. Todos os pacientes recrutados seguiram o mesmo protocolo, não usando medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBP) nos 5 dias anteriores ao início das dietas. Durante as duas semanas seguintes os pacientes seguiram as orientações em relação às dietas: dieta sem o consumo de alimentos lácteos (incluindo o consumo de 200 mL de chá pela manhã e 200 mL de chá à noite), dieta com o consumo de alimentos lácteos (incluindo o consumo de 200 mL de leite pela manhã e 200 mL de leite à noite). Até o final do segundo semestre de 2023 foram abordados 20 possíveis participantes, sendo que 10 deles concluíram o processo, perfazendo um total de 50% da coleta de dados inicialmente prevista para a pesquisa. O processo de convocação dos pacientes continuou da mesma forma até o mês de março de 2024, sendo abordados mais 12 participantes, com a inclusão de mais 8 para a realização das duas semanas de dieta previamente especificada.

Durante a realização da pesquisa alguns desconfortos foram relatados pelos participantes, especialmente a sensação de azia, que já era prevista. A ocorrência dos fenômenos gastrointestinais foi minimizada pelo uso de antiácido fornecido pelos pesquisadores. Dois participantes não concluíram a realização do estudo, em virtude da exacerbação dos sintomas

durante o período de desenvolvimento do projeto, perfazendo um total de 16 participantes com coleta completa de informações durante as duas semanas.

Os dados foram transcritos para uma planilha eletrônica à medida em que eram obtidos após a conclusão de cada participante do estudo. A análise estatística foi realizada no primeiro semestre de 2024, após a finalização da coleta de dados. As informações foram transcritas e avaliadas no *software* estatístico PSPP (versão 1.5.3). Foram elaboradas diversas tabelas com os dados obtidos, bem como gráficos para melhor visualização dos resultados.

2.2.3 Considerações finais

Os resultados do estudo foram redigidos durante a disciplina de Trabalho de Curso III, no primeiro semestre de 2024, na forma de um artigo científico formatado de acordo com a revista *Diseases of the Esophagus* (ISSN 1442-2050), cujas normas de publicação são apresentadas no Anexo D. A revista é uma publicação da ISDE (*The International Society for Diseases of the Esophagus*) e apresenta um fator de impacto igual a 2,6 (conforme publicado no Relatório de Citações de Periódicos, ou *Journal Citation Reports – JCR*, da empresa Thomson Reuters). Além disso, a revista tem classificação A3 nas áreas de Medicina I, Medicina II e Medicina III, de acordo com a última avaliação quadrienal (2017-2020) realizada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

3 ARTIGO CIENTÍFICO

ASSOCIAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE LEITE E PIROSE EM PACIENTES COM DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

ASSOCIATION BETWEEN MILK INTAKE AND HEARTBURN IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Christian Oliveira Reinehr¹, Fernando Fornari²

¹ Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, Rua Capitão Araújo, nº 20, Centro, 99010-121, Passo Fundo, RS, Brasil.

² Pós-Doutor em Gastroenterologia, docente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, Rua Capitão Araújo, nº 20, Centro, 99010-121, Passo Fundo, RS, Brasil.

RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição clínica causada pelo retorno do conteúdo ácido do estômago para o esôfago, levando à pirose. Considerando que o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior possa ser mais frequente a partir da fermentação de carboidratos na luz intestinal, o objetivo deste estudo exploratório experimental foi avaliar a associação entre ingestão de leite e ocorrência de pirose em pacientes com DRGE. Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado por endoscopia, os quais foram aleatoriamente divididos em dois grupos, de modo que um grupo consumiu leite durante cinco dias, enquanto o outro grupo consumiu chá na sua dieta, com os grupos sendo invertidos na semana subsequente. Os resultados mostraram que a média de eventos de pirose por dia foi de $0,84 \pm 0,63$. A média de pirose dos participantes foi maior no período em que houve consumo de leite comparado ao chá ($0,98 \pm 0,75$ eventos por dia vs. $0,71 \pm 0,70$; $p = 0,016$), sendo que o índice de massa corporal (IMC) apresentou influência significativa, havendo exacerbação da pirose nos obesos quando houve o consumo de leite. Houve também um aumento ($p = 0,043$) na frequência de uso de medicação antiácida durante a semana com consumo de leite. Por último,

a razão de chances da ocorrência de pirose total em função do consumo de leite foi de 2,83 (intervalo de confiança de 95%: 1,02 a 7,87). Conclui-se que os pacientes com DRGE têm 183% mais chance de sentir pirose quando consomem leite do que quando consomem chá. Este achado clínico reforça o conceito fisiopatológico de que o consumo de lácteos piora o refluxo gastroesofágico, sendo importante uma avaliação clínica individualizada para uma adaptação mais adequada da dieta e melhoria da qualidade de vida.

Palavras-chave: Dieta FODMAP. Lactose. Pirose. Doença do refluxo gastroesofágico.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a clinical condition caused by the return of acidic stomach content to the esophagus, leading to heartburn. Considering that transient relaxation of the lower esophageal sphincter may be more frequent due to the fermentation of carbohydrates in the intestinal lumen, the aim of this experimental exploratory study was to evaluate the association between milk intake and the occurrence of heartburn in patients with GERD. Patients with a diagnosis confirmed by endoscopy were included, and were randomly divided into two groups, so that one group consumed milk for five days, while the other group consumed tea in their diet, with the groups being reversed in the subsequent week. The results showed that the average number of heartburn events per day was 0.84 ± 0.63 . The participants' average heartburn rate was higher in the period in which milk was consumed compared to tea (0.98 ± 0.75 events per day vs. 0.71 ± 0.70 ; $p = 0.016$). Body mass index (BMI) presented a significant influence, with heartburn exacerbation in the obese when milk was consumed. There was also an increase ($p = 0.043$) in the frequency of use of antacid medication during the week with milk intake. Finally, the odds ratio for the occurrence of total heartburn due to milk intake was 2.83 (95% confidence interval: 1.02 to 7.87). It is concluded that patients with GERD are 183% more likely to experience heartburn when they consume milk than when they consume tea. This clinical finding reinforces the pathophysiological concept that dairy intake worsens gastroesophageal reflux, and an individualized clinical assessment is important for a more adequate adaptation of the diet and improved quality of life.

Keywords: FODMAP diet. Lactose. Heartburn. Gastroesophageal reflux disease.

3.1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição caracterizada por sintomas e/ou lesões teciduais provocados pelo refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago. O principal sintoma é a pirose, descrita como uma queimação que se irradia do epigástrico para a região retroesternal, especialmente no período pós-prandial. Outros sintomas incluem regurgitação ácida, disfagia, dor torácica, e as manifestações extraesofágicas, como tosse crônica, asma e erosões dentárias.^{1,2}

Essa doença é uma condição relevante, de alta complexidade fisiopatológica e que acomete um número elevado de pessoas no mundo, apresentando uma prevalência superior a 20% em muitos países e sendo um dos diagnósticos mais comuns na prática diária da gastroenterologia. Embora a ocorrência da DRGE seja predominante na população idosa, na última década a proporção de pacientes com DRGE aumentou em todas as faixas etárias, inclusive nas populações mais jovens.^{3,4} Estudos vêm mostrando que a obesidade é um fator de risco para a ocorrência de DRGE, assim como outros fatores associados ao estilo de vida e nutrição também parecem estar envolvidos na exacerbação dos sintomas de DRGE, como o consumo de álcool, o tabagismo e o sedentarismo.⁵⁻⁷

A fisiopatologia da DRGE é multifatorial e envolve três grandes pilares: falência da barreira anti-refluxo, reação do esôfago ao refluxo e modulação do eixo cérebro-esôfago. O relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior é o mecanismo mais representativo do primeiro pilar, e principal evento subjacente ao refluxo do conteúdo estomacal. O funcionamento da barreira antirrefluxo, representada pelo esfíncter esofágico inferior, pode ainda sofrer diversas influências: padrão alimentar, alterações anatômicas, composição alimentar, hábitos de vida, sobrepeso.^{8,9}

Se houver comprometimento de algum dos componentes de proteção, ocorre o refluxo ácido, sendo a sua gravidade relacionada ao grau de comprometimento da estrutura da barreira. O retorno do conteúdo gástrico para o esôfago ocorre naturalmente quando a pressão abdominal é positiva e a pressão torácica negativa. Para compensar esse gradiente de pressão existe um mecanismo valvar na junção esofagogástrica, no qual ocorre a compressão da porção abdominal do esôfago pelo diafragma pelo hiato diafragmático, atuando como um componente extrínseco do esfíncter esofágico inferior. Dessa forma, a porção abdominal do esôfago sofre pressão positiva, gerando estreitamento do lúmen esofágico e evitando o refluxo.^{2,9,10}

O tratamento mais utilizado é o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP), para diminuir a produção ácida, mas esse procedimento, além de exigir o uso contínuo, não atua para

diminuir o eventual relaxamento do esfíncter. A adequação da dieta, que na maioria das vezes envolve a mudança de hábitos, é também uma estratégia não farmacológica e não cirúrgica amplamente utilizada para minimizar os sintomas percebidos pelos pacientes na DRGE.¹¹⁻¹³

Essa adequação da dieta deve ser cautelosamente avaliada, pois a produção de gases no intestino delgado, através da atividade metabólica de microrganismos, pode ocorrer quando há a ingestão de carboidratos pouco digeríveis e fermentescíveis.^{11,14-16} Um carboidrato amplamente distribuído na alimentação é a lactose, que é um dissacarídeo enquadrado nos FODMAPs (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*), acrônimo utilizado para os carboidratos de cadeia curta que são fracamente absorvidos pelo intestino delgado, além de serem fermentescíveis e osmoticamente ativos.^{17,18}

A hidrólise da lactose ocorre no intestino delgado, através da ação da enzima lactase. A carência, ainda que parcial, dessa enzima permite a disponibilização da lactose à flora microbiana no intestino delgado e no cólon. Isso leva à produção de gás hidrogênio e metano, ocasionando distensão abdominal, dor, diarreia e desconforto torácico, com possível relação com o relaxamento do esfíncter provocado pelos gases oriundos da fermentação microbiana. Esses fenômenos podem desencadear ou levar a um quadro de maior sintomatologia, tanto em pacientes diagnosticados com DRGE quanto em pacientes ainda não diagnosticados.¹⁹⁻²¹

A avaliação do efeito do consumo de leite sobre os eventos de pirose em pacientes acometidos com DRGE é importante para otimizar as recomendações dietéticas para esses pacientes, possibilitando a melhoria da qualidade de vida das pessoas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre a ingestão de leite e a ocorrência de pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Tipo de estudo

Este foi um estudo exploratório experimental, descritivo e analítico, com abordagem quantitativa, cujo preditor foi a ingestão de leite e o desfecho foi a pirose. O estudo foi realizado sob os princípios da Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul (certificado de apresentação de apreciação ética nº 71180223.5.0000.5564, parecer de aprovação nº 6.245.264).

3.2.2 Local e período de realização

O estudo foi realizado no município de Passo Fundo, RS, com a coleta dos dados ocorrendo no período de agosto de 2023 a março de 2024.

3.2.3 Participantes

A população deste estudo compreendeu pacientes acometidos por DRGE atendidos em uma clínica de endoscopia, situada em Passo Fundo, RS. O recrutamento incluiu os pacientes com diagnóstico de DRGE atendidos entre os anos de 2020 e 2024, que aceitaram participar da pesquisa.

Foram incluídos pacientes adultos de ambos os sexos, a partir de 18 anos de idade, diagnosticados com DRGE com esofagite (CID-10 K21.0), na presença de pirose incomodativa na ausência de tratamento ácido supressor. Tal queixa foi caracterizada com a aplicação do Questionário de Sintomas na DRGE, em versão validada e encurtada.²² Os critérios de exclusão foram pacientes diagnosticados com esofagite de refluxo graus A e D de Los Angeles, esôfago de Barrett, e hérnia hiatal maior que 3 cm. Foram excluídos também aqueles que tinham o diagnóstico de intolerância absoluta a lactose (quadro intenso de dor abdominal, distensão e/ou diarreia ao ingerir lactose), assim como os participantes que por outros motivos não toleravam o consumo de derivados lácteos.

Conforme cálculo amostral sugerido por Röhrig *et al.*,²³ considerando como 5 a estimativa da diferença de efeito entre os grupos, assim como um nível de significância de 5%, poder de estudo de 80% e desvio padrão de 5%, o número mínimo de participantes é de 14.

3.2.4 Desenho do estudo

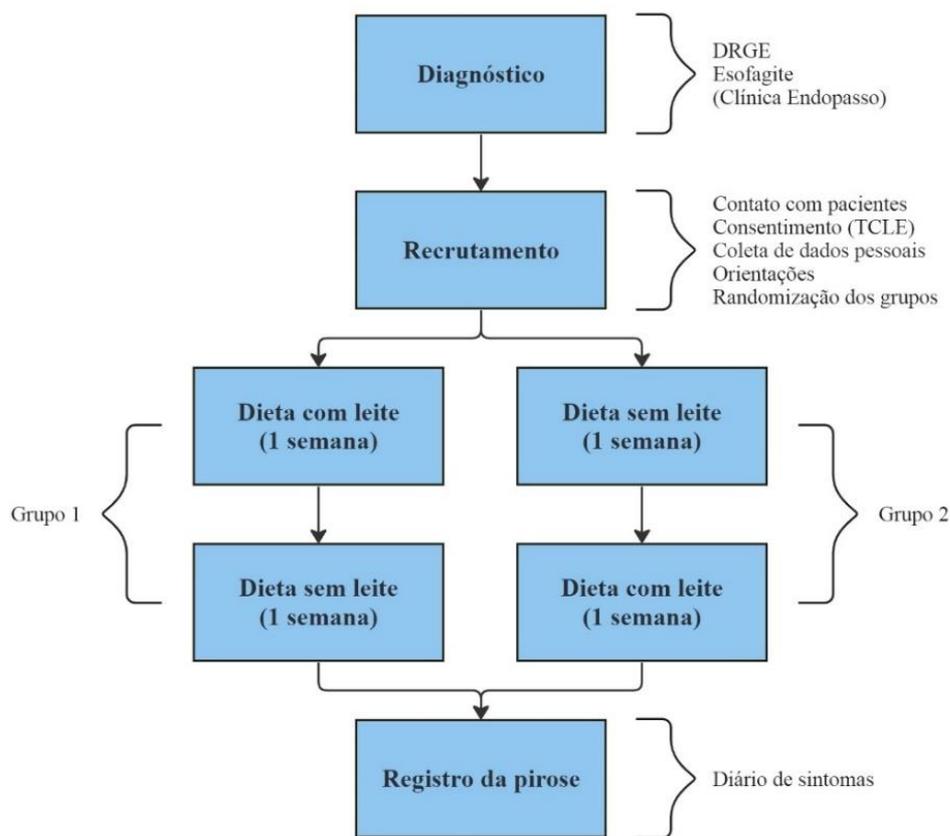
A Figura 1 apresenta o fluxograma resumido do estudo, evidenciando a sequência das fases realizadas desde o diagnóstico dos pacientes até o registro final dos eventos pelos participantes.

Após o consentimento em participar do estudo, registrado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os participantes foram orientados quanto à coleta dos dados e aos procedimentos relacionados à alimentação. Para a participação na pesquisa, os pacientes que faziam uso de inibidores de bomba de prótons foram orientados a suspender a medicação quatro

dias antes do preenchimento do questionário de sintomas da DRGE, de forma a caracterizar a presença de pirose. Caso não ocorresse a recidiva da pirose, o paciente era excluído do estudo.

Após a confirmação da inclusão no estudo, foram coletadas informações sociodemográficas e epidemiológicas (idade, sexo, peso, altura, comorbidades, medicamentos em uso, hábitos de vida) dos pacientes.

Figura 1 – Fluxograma da pesquisa sobre a associação do consumo de leite e dos sintomas de pirose em pacientes diagnosticados com a doença do refluxo gastroesofágico



Fonte: elaborada pelo autor.

Todos os participantes foram orientados a não consumir lácteos no final de semana anterior à pesquisa, estabelecendo um período de *wash-out*. Os participantes foram randomizados de forma que metade dos participantes (grupo 1) efetuou a alimentação sem lactose na primeira semana, durante 5 dias (de segunda-feira a sexta-feira), enquanto a outra metade (grupo 2) fez a alimentação com lactose (200 mL de leite integral no café da manhã e 200 mL na ceia) durante os 5 dias. No final de semana foi estabelecido um novo período de *wash-out*, sem o consumo de lácteos. Na semana subsequente, os grupos foram invertidos, de

forma que o grupo 2 fez a alimentação sem lactose e o grupo 1 com lactose. Durante a alimentação sem lactose não foi permitida a ingestão de outros alimentos lácteos, com exceção de uma a duas fatias de queijo mussarela por dia. Os pacientes receberam uma medicação de resgate (antiácido em pastilhas) para atenuação da pirose nas situações de desconforto.

O instrumento entregue aos pacientes para registro de pirose foi um diário de sintomas, construído pelos autores da pesquisa e estruturado para anotações de pirose diurna e noturna, assim como o eventual uso de medicação antiácida em cada dia.

3.2.5 Análise dos dados

Os dados foram duplamente digitados em banco no software EpiData (versão 3.1) e transferidos para software estatístico PSPP (versão 1.5.3) para as análises estatísticas.

A análise inicial consistiu na distribuição absoluta e relativa das frequências das variáveis categóricas e de medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão (desvio padrão ou amplitude) das variáveis numéricas para caracterização dos participantes.

O desfecho primário foi a pirose, a qual foi avaliada através da análise dos registros dos episódios nos instrumentos de coleta de dados. Para cada paciente foi calculado o número de episódios de pirose por dia, sendo avaliada a pirose total, a pirose diurna e a pirose noturna durante as duas semanas de avaliação. Foi calculado também o número de episódios de pirose por dia durante a semana com consumo de leite e o número de episódios na semana sem o consumo de leite, bem como o número de vezes em que foi necessária a utilização de medicação antiácida. Foi utilizado o teste *t* para amostras pareadas a fim de comparar os resultados quantitativos, considerando um nível de significância de 5%.

Para avaliar a associação entre o consumo de leite e a ocorrência de pirose foi calculado um escore de pirose, definido como a diferença entre o número de episódios de pirose por dia na semana com consumo de leite e o número de episódios de pirose por dia na semana sem consumo de leite. Os escores superiores a zero foram considerados como desfecho positivo para a ocorrência de pirose em função do consumo de leite, enquanto os escores iguais ou menores que zero foram considerados como desfecho negativo. A verificação da associação do escore de pirose com as variáveis preditoras (sexo, idade, IMC, tabagismo, consumo de álcool e realização de atividade física) foi realizada pelo teste exato de Fisher, considerando um nível de significância de 5%.

Além disso, foi calculado o coeficiente de correlação linear de Pearson entre o escore de pirose e as variáveis quantitativas que apresentaram significância estatística nos testes

anteriores. Foi também calculada a razão de chances (*odds ratio*) da ocorrência de pirose total, diurna e noturna em função do consumo de leite, considerando a ocorrência de pelo menos um episódio de pirose por dia como desfecho positivo.

3.3 RESULTADOS

Inicialmente foram recrutados 32 possíveis participantes, os quais apresentavam diagnóstico de DRGE e se enquadravam nos pré-requisitos da pesquisa. Desses pacientes, 10 se recusaram a participar, 4 se enquadravam nos critérios de exclusão (presença de hérnia de hiato maior que 3 cm, intolerância autodeclarada à lactose) e outros 2 interromperam a participação nos primeiros dias de dieta. Assim, 16 participantes concluíram o processo até o final da pesquisa.

3.3.1 Caracterização dos participantes

A características dos participantes da pesquisa e seus hábitos de vida são apresentados na Tabela 1. Pode-se observar que o grupo consistiu predominantemente de mulheres (56,3%) e de pessoas com uma média de idade de $48,9 \pm 11,6$ anos. Embora cerca de um terço (31,3%) dos participantes tenha apresentado idade entre 40 e 49 anos, metade (50,0%) dos participantes tinha idade superior a 50 anos, enquanto 6,3% estivesse entre 18 e 29 anos. Além disso, o índice de massa corporal (IMC) dos participantes mostrou uma média de $28,2 \pm 2,9$ kg/m². Salienta-se que 87,5% dos participantes estavam acima do peso considerado ideal, indicando sobrepeso ou obesidade.

Tabela 1 – Características dos participantes da pesquisa e seus hábitos de vida

Característica dos participantes	Quantidade
Mulheres / Homens	9 (56,3%) / 7 (43,8%)
Idade	$48,9 \pm 11,6$ anos
IMC (Índice de massa corporal)	$28,2 \pm 2,9$ kg/m ²
Tabagismo	2 (12,5%)
Consumo de álcool	8 (50%)
Sedentarismo	6 (37,5%)

n = 16

Em relação aos hábitos de vida, 87,5% dos participantes informaram que não eram tabagistas, assim como metade (50,0%) também não consumia álcool regularmente. Entretanto, cerca de 18,8% informou que consumia bebidas alcoólicas no mínimo 3 vezes por semana. A maioria dos participantes (56,3%) relatou que tinha uma rotina de atividades físicas com frequência de pelo menos 3 vezes por semana, embora mais de um terço (37,5%) dos participantes não realizasse nenhuma atividade física.

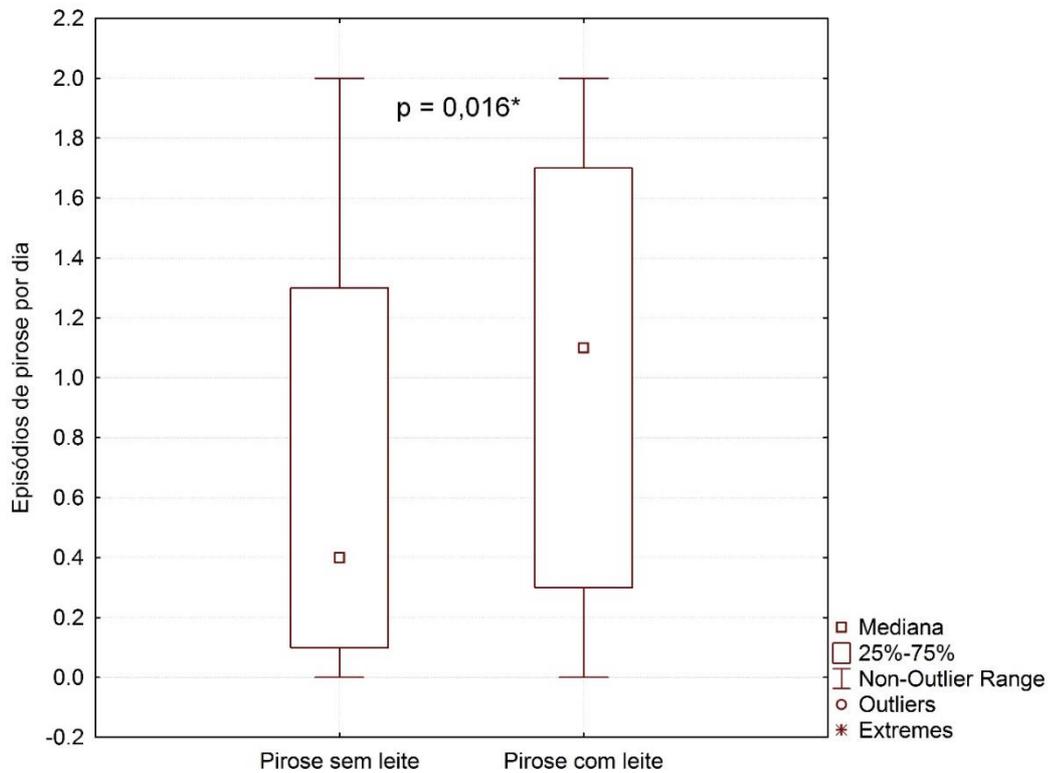
A maioria dos participantes (68,8%) informou que apresentava alguma comorbidade, além da esofagite de refluxo. Entre as comorbidades citadas, destacaram-se: hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo, dislipidemia e depressão. Os participantes relataram que faziam uso de medicamentos de forma contínua para tratar essas comorbidades.

3.3.2 Associação do consumo de leite com a ocorrência de pirose

A média de episódios de pirose dos participantes durante as duas semanas de estudo foi $0,84 \pm 0,63$ eventos/dia, indicando a ocorrência de situações de desconforto esofágico pelos participantes em quase todos os dias. Embora tenha sido observada uma aparente intensificação dos sintomas no período diurno para a maioria dos pacientes, não houve diferença estatística significativa ($p = 0,146$), ao nível de significância de 5%. A média de episódios no período diurno foi $0,49 \pm 0,39$ eventos/dia, enquanto no período noturno foi $0,36 \pm 0,33$ eventos/dia.

A Figura 2 apresenta os resultados de episódios de pirose por dia durante as duas semanas de estudo em função do consumo de leite. Observa-se que no período em que houve o consumo de leite o número de eventos adversos foi de $0,98 \pm 0,75$ eventos/dia, enquanto no período sem o consumo de leite foi de $0,71 \pm 0,70$ eventos/dia, sendo estatisticamente diferentes ($p = 0,016$).

Figura 2 – Episódios de pirose por dia relatados pelos participantes (n = 16) durante as duas semanas de avaliação, em função do consumo de leite

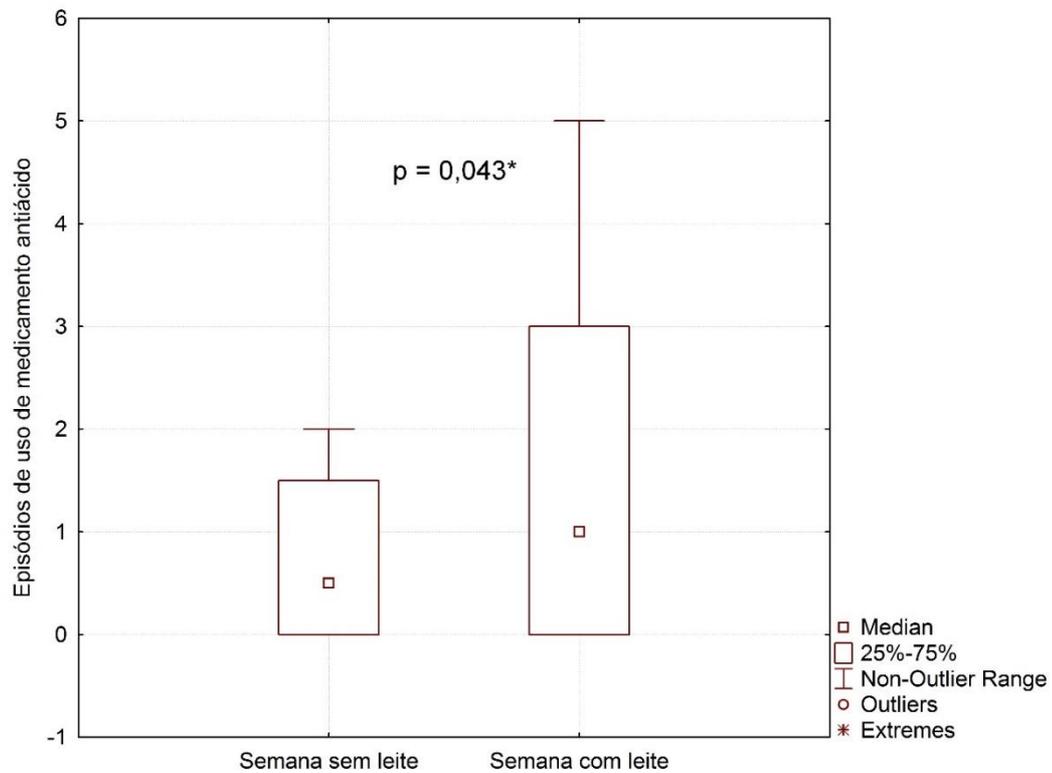


Fonte: elaborada pelo autor.

A média de episódios de pirose diurna sem consumo de leite e com consumo de leite foi $0,39 \pm 0,43$ eventos/dia e $0,59 \pm 0,42$ eventos/dia, respectivamente, com diferença estatística ($p = 0,045$). Já a média de episódios de pirose noturna sem consumo de leite e com consumo de leite foi $0,33 \pm 0,37$ eventos/dia e $0,39 \pm 0,40$ eventos/dia, respectivamente, não havendo diferença estatística significativa ($p = 0,539$).

A ocorrência de eventos de pirose levou, em muitas situações, ao uso de medicação antiácida para alívio do desconforto. A Figura 3 apresenta a frequência de uso dessa medicação antiácida durante o período de estudo. Observa-se que houve um menor uso de antiácidos na semana em que não ocorreu o consumo de leite pelos participantes ($1,3 \pm 1,6$ eventos), enquanto na semana com o consumo de leite o uso de antiácido foi maior ($2,0 \pm 2,0$ eventos), evidenciando uma exacerbação dos sintomas de pirose nesse período ($p = 0,043$).

Figura 3 – Episódios de uso de medicamento antiácido relatados pelos participantes (n = 16) durante as duas semanas de avaliação, em função do consumo de leite



Fonte: elaborada pelo autor.

A Tabela 2 apresenta os resultados da análise estatística para a associação do consumo de leite com os episódios de pirose, considerando os escores de pirose calculados anteriormente e levando em conta as variáveis preditoras do estudo.

O fator preditor avaliado que apresentou significância estatística ao nível de significância de 5% foi o IMC. Pode-se dizer que não houve diferença na exacerbação dos sintomas de pirose quando foi realizado o consumo de leite, em relação às variáveis demográficas sexo e idade, e em relação aos hábitos de vida tabagismo, consumo de álcool e sedentarismo.

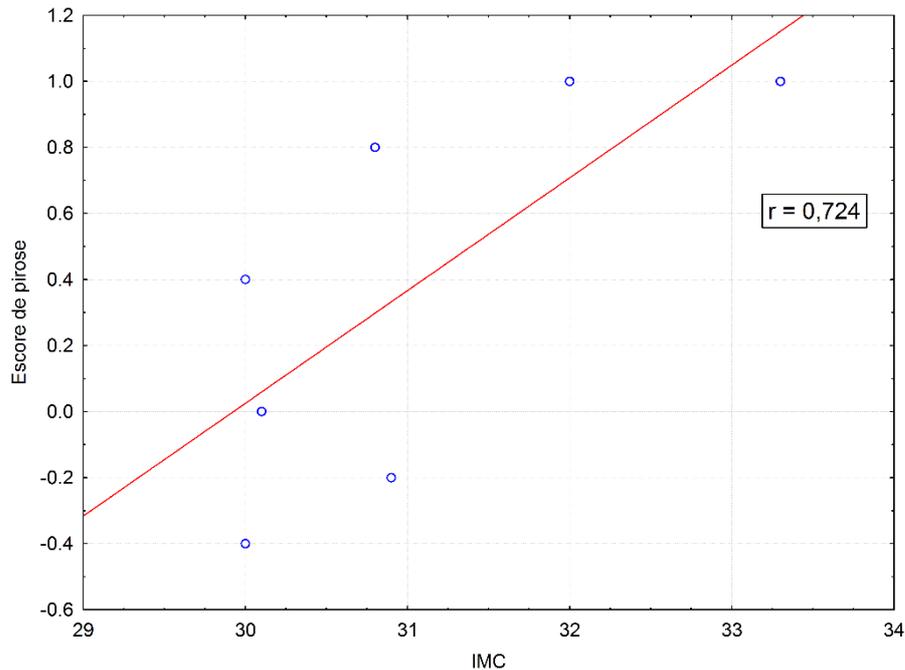
Tabela 2 – Associação do consumo de leite com os escores de pirose calculados em função das variáveis preditoras

Variáveis preditoras	Participantes com escore de pirose positivo	Participantes com escore de pirose negativo	Nível de significância (p)
Sexo			0,426
Mulheres	3 (50,0%)	6 (60,0%)	
Homens	3 (50,0%)	4 (40,0%)	
Idade			0,642
18 a 49 anos	3 (50,0%)	5 (50,0%)	
50 a 69 anos	3 (50,0%)	5 (50,0%)	
IMC			0,049*
20,0 a 29,9	2 (33,3%)	7 (70,0%)	
30,0 a 34,9	4 (66,7%)	3 (30,0%)	
Tabagismo			0,135
Sim	0 (0,0%)	2 (20,0%)	
Não	6 (100,0%)	8 (80,0%)	
Consumo de álcool			0,137
Sem consumo	4 (66,7%)	4 (40,0%)	
Com consumo	2 (33,3%)	6 (60,0%)	
Realização de atividade física			0,063
Sem atividade	1 (16,7%)	5 (50,0%)	
Com atividade	5 (83,3%)	5 (50,0%)	

* Diferença estatística ao nível de significância de 5%; n = 16

A Figura 4 apresenta o escore de pirose em função do IMC para os participantes com obesidade. O coeficiente de correlação linear de Pearson foi de 0,724, evidenciando uma correlação forte entre o IMC e o escore de pirose, ou seja, os sintomas de pirose dos participantes obesos com DRGE aumentaram proporcionalmente com o IMC, quando houve o consumo de leite.

Figura 4 – Escores de pirose em função do IMC dos participantes com obesidade



Fonte: elaborada pelo autor.

A Tabela 3 apresenta a razão de chances (*odds ratio*) para a exacerbação dos sintomas de pirose em relação ao consumo de leite pelos participantes, durante o período da pesquisa.

Tabela 3 – Razão de chances (*odds ratio*) para a ocorrência dos sintomas de pirose em relação ao consumo de leite

Desfecho	Razão de chances (<i>odds ratio</i>)	Intervalo de confiança (95%)
Pirose diurna	2,60	0,83 a 8,13
Pirose noturna	1,00	0,23 a 4,40
Pirose total	2,83*	1,02 a 7,87

* Estatisticamente significativo ao nível de significância de 5%; n = 16

Não houve diferença significativa em relação à razão de chances para a pirose diurna e noturna em função do consumo de leite. Entretanto, a razão de chances da ocorrência de pirose total em função do consumo de leite foi de 2,83, ou seja, os indivíduos portadores de DRGE que consomem leite têm 183% mais chance de desenvolver os sintomas de pirose em relação aos indivíduos que não consomem leite.

3.4 DISCUSSÃO

A DRGE é uma condição clínica que afeta indivíduos de todas as idades, desde crianças até idosos.² Uma revisão realizada por Burns-Whitmore e Froyen²⁴ evidenciou que a DRGE é a doença gastrointestinal mais comum em idosos, afetando 20-30% da população norte-americana. Observa-se que cerca de 80% dos participantes do presente estudo estavam na faixa etária acima de 40 anos, sendo o restante pessoas mais jovens, evidenciando que a DRGE é uma doença que deve receber mais atenção em todo o mundo.

Observou-se leve predominância de participantes do sexo feminino (56,3%). De acordo com Scheese *et al.*,²⁵ não há evidências de que a prevalência de DRGE esteja associada ao sexo, embora as mulheres na pré-menopausa aparentem ter a mucosa esofágica mais protegida, por ação estrogênica. Entretanto, não foi possível confirmar essa informação no presente estudo.

Em relação ao peso, percebeu-se que os participantes da presente pesquisa mostraram estar predominantemente (87,5%) acima do peso, com sobrepeso ou obesidade. Estudos vêm mostrando que a obesidade é um fator de risco para a ocorrência de DRGE,⁵⁻⁷ justificando o elevado percentual de participantes nesta situação. Um estudo realizado por Mayev *et al.*,²⁶ envolvendo 1433 pacientes com DRGE (com e sem esofagite erosiva), mostrou que 62,7% dos pacientes estavam acima do peso (IMC maior que 24,9 kg/m²). Ribeiro *et al.*²⁷ verificaram que indivíduos com obesidade, na presença de pirose, apresentam interrupção no eixo cérebro-esôfago, tanto centralmente quanto periféricamente, com diminuição da integridade da mucosa esofágica.

De acordo com um estudo sobre as tendências de subnutrição e obesidade na população brasileira adulta entre 1975 e 2019, o número de obesos vem aumentando consideravelmente. Entre os homens, houve um aumento de 3% para 22% na proporção de obesos no período, enquanto entre as mulheres o percentual de obesas saltou de 9% para 30%.²⁸ Esta situação pode indicar uma preocupante tendência de aumento no número de casos de DRGE no Brasil, a ser observada nos próximos anos.

Em relação aos hábitos de vida dos participantes houve também uma representatividade da população brasileira. O estudo de Carvalho *et al.*²⁹ mostrou que 12,8% da população brasileira acima de 18 anos é tabagista, próximo à proporção de tabagistas do presente trabalho (12,5%). Quanto ao etilismo, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, 17,1% da população brasileira faz uso abusivo de bebidas alcoólicas, caracterizado pelo consumo de 60 g de etanol em uma única oportunidade no período de 30 dias.³⁰ Embora não tenha sido avaliado o consumo abusivo no presente estudo, verificou-se que metade dos participantes consumia

regularmente alguma bebida alcoólica. A similaridade das informações da população também foi percebida quando avaliado o sedentarismo. Um estudo mostrou que 58,4% da população idosa brasileira é considerada sedentária,³¹ não realizando atividades físicas rotineiras, sendo que no presente estudo mais de 50% dos participantes com pelo menos 60 anos informaram realizar atividade física com uma frequência inferior a 3 vezes por semana.

Essas informações dos participantes do presente estudo mostram que a DRGE está amplamente distribuída na população, tanto em homens quanto mulheres, com uma maior prevalência a partir dos 50 anos. Além disso, os participantes estavam majoritariamente acima do peso considerado ideal, apresentando sobrepeso ou obesidade. Porém, as informações relacionadas aos hábitos de vida foram similares às da população brasileira, não evidenciando algum fator predisponente para a DRGE.

Vários fatores de risco associados ao estilo de vida e nutrição estão envolvidos na exacerbação dos sintomas de DRGE. De acordo com Taraszewska⁷ os principais fatores que podem contribuir no surgimento dos sintomas típicos incluem obesidade, consumo de álcool, tabagismo, atividade física vigorosa e sedentarismo. Em estudo de Han *et al.*,³² que objetivou avaliar a correlação inversa entre a gastrite atrófica e a severidade dos sintomas de DRGE, observou-se que idade avançada, sexo masculino, IMC acima de 23 kg/m², síndrome metabólica, tabagismo atual e consumo de álcool aumentaram o risco de DRGE. No presente estudo, apenas o IMC elevado mostrou associação com a pirose dos pacientes, indicando que a obesidade está mais fortemente associada à pirose do que os demais fatores.

Mukhtar *et al.*³³ realizaram um estudo de revisão que teve como objetivo avaliar o impacto da perda de peso e das modificações no estilo de vida na DRGE, tendo sido encontrada uma associação positiva entre a obesidade e a DRGE. Os autores concluíram que a perda de peso pode levar à resolução da DRGE e esta deve ser a principal abordagem terapêutica. Portanto, medidas conservadoras, incluindo modificações dietéticas e comportamentais devem ser usadas como tratamento de primeira linha para DRGE.

Em relação aos eventos de pirose diurna e noturna, sabe-se que os eventos de DRGE durante o sono são mais prolongados devido a alterações fisiológicas, como diminuição da produção de saliva, frequência de deglutição, esvaziamento gástrico mais lento e posição horizontal, o que pode predispor alguns pacientes à DRGE noturna. Além disso, a pirose noturna também pode estar associada com a pirose diurna, sendo que os pacientes com sintomas diurnos frequentes e graves são significativamente mais propensos a apresentar sintomas noturnos.^{34,35}

De acordo com Chhabra e Ingle,¹ a DRGE é uma doença generalizada que muitos pacientes podem controlar com sucesso, combinando modificações no estilo de vida com o tratamento clínico correto. Os autores concluíram que, embora as mudanças de estilo de vida sejam fundamentais, variações individuais nos sintomas podem ser observadas em resposta a diferentes dietas.

A adequação da dieta, que envolve a mudança de hábitos, é uma estratégia não farmacológica e não cirúrgica que vem sendo utilizada para minimizar os sintomas da DRGE. Patcharatrakul *et al.*³⁶ avaliaram os efeitos de dietas ricas e pobres em FODMAPs sobre os sintomas típicos de refluxo. Os pesquisadores identificaram mais sintomas típicos de DRGE quando a dieta usada era rica em FODMAPs, bem como houve maior produção de gases intestinais nessa situação, mostrando que a adequação da dieta pode ser uma estratégia eficiente para controlar os sintomas da DRGE. Chen *et al.*⁵ desenvolveram uma pesquisa transversal multicêntrica, cujo objetivo foi comparar os gatilhos dietéticos e de estilo de vida com a DRGE, de forma a fornecer evidências para o desenvolvimento de modificações dietéticas práticas para o tratamento da DRGE. Os pesquisadores perceberam que 74% dos pacientes com DRGE consumiam frequentemente alimentos considerados desencadeantes. Houve algumas diferenças em termos de hábitos alimentares, gatilhos alimentares e de estilo de vida e qualidade de vida entre os pacientes, sendo relatado que os produtos lácteos muitas vezes induzem sintomas relacionados ao refluxo. Em um estudo, Piche *et al.*³⁷ investigaram o efeito do consumo de lactose e de ácidos graxos de cadeia curta sobre a função do esfíncter esofágico em humanos. Nesse estudo percebeu-se que a fermentação da lactose, provocada por colônias bacterianas intestinais, afetou marcadamente a função do esfíncter, embora os autores não tenham conseguido identificar o mecanismo por trás desse fenômeno.

Na presente pesquisa observou-se associação entre o consumo de leite e pirose, em especial em função do IMC, com maior ocorrência nos participantes mais obesos. O potencial mecanismo para explicar tal associação parece estar associado ao relaxamento transitório do esfíncter esofágico após a ingestão de FODMAPs, que ocorre a partir da diminuição do tônus gástrico proximal. Além disso, o aumento do volume de gás oriundo da fermentação resultaria em dilatação da luz colônica e hipercontração reativa, causando isquemia transitória da mucosa intestinal. Essa isquemia poderia estimular o nervo vago e ativar mastócitos no trato gastrointestinal, liberando mediadores e causando hipersensibilidade esofágica.³⁸ Em paralelo, identificou-se aumento no uso de medicamentos antiácidos durante a exposição ao leite, reforçando tal associação com um parâmetro menos subjetivo que a pirose. Salienta-se que o desenho deste estudo não foi passível de cegamento pela natureza das intervenções dietéticas.

Entretanto, questiona-se o respaldo científico de medidas não farmacológicas, com benefícios mínimos para a maioria dos pacientes com DRGE. Salienta-se a necessidade da individualização da dieta de cada paciente, levando-se em conta as queixas particulares em relação aos sintomas, de forma a aumentar a adesão ao tratamento.^{1,39} Com a finalidade de buscar evidências sobre o consumo de leite e derivados e sua relação com a saúde, Zhang *et al.*⁴⁰ realizaram um estudo abrangendo 41 meta-análises sobre o tema, percebendo que o consumo de leite foi mais frequentemente relacionado a benefícios do que a danos à saúde. Os autores concluíram ainda que um consumo de cerca de 200 mL de leite por dia foi associado a menores riscos de doença cardiovascular, hipertensão, câncer colorretal, síndrome metabólica e osteoporose.

Embora a modificação da dieta possa ser usada no tratamento e a eliminação sequencial de grupos alimentares na DRGE seja comum na prática clínica, é necessária uma abordagem mais ampla, incluindo a redução da ingestão de açúcar e o aumento da ingestão de fibras alimentares como princípios gerais.^{11,13,39,41} Em virtude da DRGE ser uma doença com aspectos multifatoriais e vários componentes fisiopatológicos envolvidos, é esperado que a resposta terapêutica possa variar de paciente para paciente. A terapia a longo prazo é frequentemente necessária, uma vez que a DRGE é uma doença crônica. Isso reforça a necessidade da adaptação do estilo de vida para um melhor resultado terapêutico, através da diminuição do consumo de alimentos de origem animal,⁴² ou até mesmo com uma dieta livre de laticínios.⁴³

A avaliação dos participantes na presente pesquisa foi feita com base em sintomas e foi utilizado um tamanho de amostra relativamente pequeno, o que pode ser uma potencial limitação deste estudo. Ademais, deve ser considerado também que não houve um controle em relação aos demais alimentos consumidos (além dos produtos lácteos) pelos participantes durante a pesquisa. Não obstante, os resultados confirmaram a hipótese de que o consumo de laticínios por pacientes com DRGE pode desencadear a exacerbação de sintomas de pirose, sendo importante a avaliação clínica individualizada para a melhoria da qualidade de vida.

3.5 REFERÊNCIAS

1. Chhabra P, Ingole N. Gastroesophageal reflux disease (GERD): highlighting diagnosis, treatment, and lifestyle changes. **Cureus** 2022; 14(8): e28563.
2. Yirrinki LV. Gastroesophageal reflux disease. **J Liver Dis Transpl** 2020; 9: 4.
3. Boulton KHA, Dettmar PW. A narrative review of the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD). **Ann Esophagus** 2022; 5(7): 1-10.

4. Yamasaki T, Hemond C, Eisa M *et al.* The changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease: Are patients getting younger? **J Neurogastroenterol Motil** 2018; 24(4): 559-569.
5. Chen Y, Sun X, Fan W *et al.* Differences in dietary and lifestyle triggers between non-erosive reflux disease and reflux esophagitis - a multicenter cross-sectional survey in China. **Nutrients** 2023; 15(15): 3400.
6. Rasool MF, Sarwar R, Arshad MS *et al.* Assessing the frequency and risk factors associated with gastroesophageal reflux disease (GERD) in southern Punjab, Pakistan. **Risk Manag Healthcare Policy** 2021; 14: 4619-4625.
7. Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. **Rocz Panstw Zakl Hig** 2021; 72(1): 21-28.
8. Geysen H, Gielis E, Deloosse E *et al.* Acute administration of fructans increases the number of transient lower esophageal sphincter relaxations in healthy volunteers. **Neurogastroenterol Motil** 2019; 32: e13727.
9. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. **Gastroenterol** 2018; 154: 277-288.
10. Costa GF, Dias DA, Diniz TC *et al.* A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e seus mecanismos fisiopatológicos. **Braz J Surg Clin Res** 2019; 29(1): 116-119.
11. Fox M, Gyawali CP. Dietary factors involved in GERD management. **Best Pract Res Clin Gastroenterol** 2023; 62-63: 101826.
12. Galmiche JP, Zerbib F, Varannes SB. Treatment of GORD: three decades of progress and disappointments. **United Eur Gastroenterol J** 2013; 1(3): 140-150.
13. Lakananurak N, Pitisuttithum P, Susantitaphong P *et al.* The efficacy of dietary interventions in patients with Gastroesophageal Reflux Disease: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. **Nutrients** 2024; 16: 464.
14. Plaidum S, Patcharatrakul T, Promjampa W *et al.* The effect of fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAP) meals on transient lower esophageal relaxations (TLESR) in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients with overlapping irritable bowel syndrome (IBS). **Nutrients** 2022; 14(9): e1755.
15. Rivière P, Vauquelin B, Rolland E *et al.* Low FODMAPs diet or usual dietary advice for the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: An open-labeled randomized trial. **Neurogastroenterol Motil** 2021; 33(9): e14181.
16. Tuck CJ, Reed DE, Muir JG *et al.* Implementation of the low FODMAP diet in functional gastrointestinal symptoms: A real-world experience. **Neurogastroenterol Motil** 2019; 32(1): e13730.
17. Mikut K, Wijata A, Osiak J *et al.* The use and efficacy of the low FODMAP diet in the treatment of gastrointestinal diseases. **J Health Study Med** 2022; 22: 69-83.
18. Vakil N. Dietary fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAPs) and gastrointestinal disease. **Nutr Clin Pract** 2018; 33(4): 468-475.

19. Ghaffoor, A, Karunaratne T, Rao SSC. Bacterial overgrowth and lactose intolerance: how to best assess. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 2022; 25(5): 334-340.
20. Piche T, Varannes SB, Sacher-Huvelin S *et al.* Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterol** 2003; 124(4): 894-902.
21. Tack J, Tornblom H, Tan V *et al.* Evidence-based and emerging dietary approaches to upper disorders of gut–brain interaction. **Am J Gastroenterol** 2022; 117(6): 965-972.
22. Fornari F, Gruber AC, Lopes AB *et al.* Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico. **Arch Gastroenterol** 2004; 41(4): 263-267.
23. Röhrig B, Prel JB, Wachtlin D *et al.* Sample size calculation in clinical trials. **Dtsch Arztebl Int** 2010; 107: 552-556.
24. Burns-Whitmore B, Froyen E. Nutritional deficiencies associated with gastroesophageal reflux disease (GERD) in elderly/older adults. **Arch Gerontol Geriatr** 2020; 2(1): 1-5.
25. Scheese D, Chehab M, Puig CA. Sex differences in gastroesophageal reflux disease (GERD). **Foregut** 2023; 3(2): 192-198.
26. Mayev I, Bakulin I, Bakulina N *et al.* Clinical and endoscopic characteristics of GERD in obese patients. **Effective Pharmacotherapy** 2021; 17(4): 12-20.
27. Ribeiro M, Forcelini CM, Navarini D *et al.* Disruption of the brain-esophagus axis in obese patients with heartburn. **Dis Esophagus** 2022; 35(11): 1-9.
28. Conde WL, Silva IV, Ferraz FR. Undernutrition and obesity trends in Brazilian adults from 1975 to 2019 and its associated factors. **Cad Saúde Pública** 2022; 38(S1): e00149721.
29. Carvalho AM, Bertoni N, Coutinho C *et al.* Tobacco use by sexual and gender minorities: findings from a Brazilian national survey. **BMJ Open** 2023; 13(4): e065738.
30. Silva LES, Helman B, Silva DCL *et al.* Prevalence of heavy episodic drinking in the Brazilian adult population: National Health Survey 2013 and 2019. **Epidemiol Serv Saúde** 2022; 31: e2021379.
31. Silva AS, Melo JCN, Pereira ZS *et al.* Correlates of physical activity in Brazilian older adults: The National Health Survey 2019. **Int J Environ Res Public Health** 2023; 20: 2463.
32. Han YM, Chung SJ, Yoo S *et al.* Inverse correlation between gastroesophageal reflux disease and atrophic gastritis assessed by endoscopy and serology. **World J Gastroenterol** 2022; 28(8): 853-867.
33. Mukhtar M, Alzubaidee MJ, Dwarampudi RS *et al.* Role of non-pharmacological interventions and weight loss in the management of gastroesophageal reflux disease in obese individuals: a systematic review. **Cureus** 2022; 14(8): e28637.
34. Gaddam S, Maddur H, Wani S *et al.* Risk factors for nocturnal reflux in a large GERD cohort. **J Clin Gastroenterol** 2011; 45: 764-768.

35. Gerson L, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2009; 7(4): 372-378.
36. Patcharatrakul T, Linlawan S, Plaidum S *et al.* The effect of rice vs. wheat ingestion on postprandial gastroesophageal reflux (GER) symptoms in patients with overlapping GERD-Irritable Bowel Syndrome (IBS). **Foods** 2022; 11(1): 26.
37. Piche T, Zerbib F, Varannes SB *et al.* Modulation by colonic fermentation of LES function in humans. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** 2000; 278(4): 578-584.
38. Uno Y. GERD by colonic fermentation. **Neurogastroenterol Motil** 2020; 32(3): e13772.
39. Ovsepian MA, Barkalova EV, Andreev DN *et al.* Optimizing the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: focus on nutritional risk factors and nutritional approaches. **Meditinskiy Sovet** 2023; 8: 51-58.
40. Zhang X, Chen X, Xu Y *et al.* Milk consumption and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses in humans. **Nutr Metab** 2021; 18: 7.
41. Herdiana Y. Functional food in relation to Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). **Nutrients** 2023; 15: 3583.
42. Baroni L, Bonetto C, Solinas I *et al.* Diets including animal food are associated with Gastroesophageal Reflux Disease. **Eur J Investig Health Psychol Educ** 2024; 13: 2736-2746.
43. Farrag K, Stein J. Medical therapy of GERD. In: Horgan S, Fuchs KH (eds.) **Management of Gastroesophageal Reflux Disease**. Cham: Springer, 2020; 39-46.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa foi realizada com o objetivo de avaliar a associação entre a ingestão de leite e a ocorrência de pirose em pacientes com DRGE, por meio do controle da dieta durante duas semanas e do registro de sintomas pelos próprios participantes. Foram convidados 32 pacientes, sendo que 16 concluíram as duas semanas de dieta e avaliação de sintomas. Apesar da dificuldade em chegar a um número razoável de participantes, salienta-se o aspecto positivo do contato humano com todos, em função da necessidade de esclarecimentos de todos os aspectos da pesquisa, construindo dessa forma um vínculo interpessoal, o qual é essencial na profissão.

O grupo de participantes do estudo foi constituído predominantemente de mulheres (56,3%) e de pessoas com idade entre 40 e 49 anos (31,3%), com uma idade média de $48,9 \pm 11,6$ anos. O IMC médio dos participantes foi $28,2 \pm 2,9$ kg/m², sendo que 87,6% dos participantes apresentavam sobrepeso ou obesidade. Em relação aos hábitos de vida dos participantes, a maioria (87,5%) não era tabagista, e metade (50,0%) também não consumia álcool regularmente. Além disso, a maioria (56,3%) relatou realizar atividades físicas pelo menos 3 vezes por semana, embora mais de um terço (37,5%) fosse totalmente sedentário.

A ingestão de leite provocou um aumento ($p = 0,016$) nos sintomas de pirose dos participantes, com uma média de $0,98 \pm 0,75$ eventos por dia durante a semana com consumo de leite em relação a $0,71 \pm 0,70$ eventos por dia na semana com consumo de chá. Além disso, houve um aumento ($p = 0,043$) na frequência de uso de medicação antiácida durante a semana com consumo de leite. Verificou-se também uma associação do IMC com os sintomas de pirose ($p = 0,049$), sendo maior nos participantes mais obesos, quando houve o consumo de leite.

O estudo mostrou que a razão de chances da ocorrência de pirose em função do consumo de leite foi de 2,83 (intervalo de confiança de 95%: 1,02 a 7,87), ou seja, os pacientes com DRGE têm 183% mais chance de sentir pirose quando consomem leite do que quando consomem chá.

Deve-se mencionar que este estudo foi realizado com uma quantidade limitada de participantes, apresentando um viés de seleção (em função da amostragem por conveniência) e um viés de informação (em virtude do próprio participante ser o responsável pelas respostas e por não haver cegamento das condições de estudo). Ademais, não foi realizada uma avaliação da alimentação dos participantes durante a pesquisa, além do controle do consumo de lactose. Apesar disso, os resultados mostraram-se clinicamente importantes, evidenciando uma associação entre o consumo de leite e a frequência dos sintomas de pirose em pacientes que apresentam DRGE.

A fim de prosseguir a linha de pesquisa relacionada com a melhoria da qualidade de vida de pacientes com DRGE, os seguintes aspectos são sugeridos para trabalhos futuros:

- a) Ampliação do tamanho amostral para análise mais detalhada dos resultados;
- b) Avaliação do grau de intolerância à lactose dos pacientes com DRGE;
- c) Identificação de gatilhos dietéticos que levam à exacerbação de sintomas de DRGE;
- d) Metanálise envolvendo hábitos de vida e sintomas dos pacientes com DRGE.

É importante ressaltar que as disciplinas de Trabalho de Curso têm como objetivo a contribuição na formação de um profissional generalista comprometido com o desenvolvimento da pesquisa e da ciência médica. Assim, é possível a melhoria da compreensão do corpo humano, o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, a prevenção de doenças e a promoção da saúde e do bem-estar da população, considerando a Medicina baseada em evidências.

5 APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado participante.

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “Associação entre ingestão de lactose e doença do refluxo gastroesofágico: um estudo de coorte”, do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), desenvolvida pelo professor Dr. Fernando Fornari, docente do curso de Medicina, e por Christian Oliveira Reinehr, discente do curso de Medicina da UFFS, *campus* de Passo Fundo.

O objetivo geral do estudo é avaliar a associação entre a ingestão de lactose e a ocorrência de azia em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico.

Você está sendo convidado(a) porque apresenta uma condição clínica conhecida como Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE). Considerando-se a potencial associação entre intolerância à lactose e a DRGE, fundamentada pelo raciocínio fisiopatológico e por algumas evidências na literatura, justifica-se o estudo do efeito de lácteos em pacientes com DRGE, sendo que a avaliação da associação da dieta com os eventos de refluxo gastroesofágico pode auxiliar no alívio dos sintomas dos pacientes diagnosticados com DRGE.

Sua participação não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como desistir da colaboração neste estudo quando desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem nenhuma forma de penalização. Se o participante recusar ou mesmo interromper a sua participação, o seu atendimento na instituição de saúde não será prejudicado. Contudo, a sua participação é muito importante para a execução da pesquisa. Você não receberá remuneração e nenhum tipo de recompensa, sendo sua participação voluntária.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e o material armazenado em local seguro. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou depois, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

A sua participação consistirá em responder algumas perguntas de questionários, realizar um teste de intolerância à lactose, fazer uma adaptação da dieta por duas semanas e monitorar os eventos relacionados à DRGE. As questões tratam de dados epidemiológicos (idade, sexo, peso, altura, doenças, hábitos de vida) e da percepção da azia. O tempo de duração do preenchimento desses questionários é de aproximadamente 10 minutos. O teste de intolerância à lactose consiste em ingerir 50 g de lactose no consultório e efetuar a expiração do ar em um equipamento medidor de hidrogênio a cada 15 minutos por 2 horas. As dietas serão realizadas por duas semanas (de segunda-feira a sexta-feira), sendo que em uma semana ocorrerá a alimentação normal composta inclusive de leite (você vai ganhar 2 litros de leite) e em outra semana (conforme orientação do pesquisador) será efetuada a alimentação sem a presença de produtos lácteos (você receberá chá para tomar no lugar de leite). Nesse período você marcará em uma ficha as vezes que sentirá azia, e se tomou chá ou leite, além de qualquer outro sintoma que eventualmente ocorrer.

Você terá como benefício direto conhecer o seu nível de intolerância à lactose. Além disso, após a conclusão do estudo, os participantes receberão orientação em relação à alimentação para minimizar os efeitos negativos da Doença do Refluxo Gastroesofágico. Como benefício indireto os participantes terão contribuído com a construção de conhecimento quanto à associação da ingestão de lactose e a Doença do Refluxo Gastroesofágico, propiciando que os profissionais da saúde possam orientar os pacientes de forma mais adequada.

A participação na pesquisa poderá causar riscos de desconforto ou constrangimento em virtude das respostas colocadas durante as coletas de dados. Para minimizar esses riscos, será deixada em aberto a possibilidade de responder ou não a pesquisa e a pergunta que tenha causado

desconforto, bem como a adoção de total sigilo de identidade dos participantes da pesquisa. A realização dos testes respiratórios também pode provocar desconforto abdominal (estufamento, azia, dor abdominal) em função da ingestão de lactose. Os participantes receberão assistência médica imediata para minimizar os eventuais efeitos citados. Durante a realização das dietas (com lácteos e sem lácteos), os participantes poderão desenvolver sintomas relacionados à Doença do Refluxo Gastroesofágico, como azia e desconforto abdominal. Caso os sintomas ocorram, os participantes serão orientados a utilizar a medicação fornecida gratuitamente para minimizar o evento, que consiste na administração de antiácido (hidróxido de magnésio), conforme orientação do pesquisador responsável.

Em todas as situações citadas anteriormente, caso seja identificado algum sinal de desconforto da sua participação na pesquisa, o próprio pesquisador, especialista em Gastroenterologia, compromete-se em efetuar a orientação e atendimento para resolução da situação. Caso algum dos riscos mencionados se concretize, a instituição envolvida será informada, através de e-mail, sobre o ocorrido. Você tem também, caso necessário, garantia do direito a assistência integral e gratuita, devido a danos decorrentes da sua participação na pesquisa, pelo tempo que for necessário.

A devolutiva dos resultados para os participantes e para a instituição será efetuada através do envio, por meio digital, de relatório síntese com as principais conclusões do estudo. Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas, mantendo sigilo dos dados pessoais.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, físico ou digital, por um período de cinco anos, sendo posteriormente destruído.

Caso concorde em participar, uma via deste termo ficará em seu poder e a outra será entregue aos pesquisadores. Não receberá cópia deste termo, mas apenas uma via. Desde já agradecemos sua participação!

CAAE: 71180223.5.0000.5564

Número do parecer de aprovação no CEP/UFFS: 6.245.264

Data de aprovação: 17/08/2023

Passo Fundo, ___/___/___

Assinatura do Pesquisador Responsável

Contato profissional com o pesquisador responsável:

Fone: (54) 99969-2163 / E-mail: fernando.fornari@uffs.edu.br

Endereço para correspondência: Universidade Federal da Fronteira Sul/UFFS, Rua Capitão Araújo, 20, Centro, CEP 99010-200, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o CEP da UFFS:

Fone: (49) 2049-3745 / E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

<https://www.uffs.edu.br/institucional/pro-reitorias/pesquisa-e-pos-graduacao/comite-de-etica-em-pesquisa/apresentacao>.

Endereço para correspondência: Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS, Universidade Federal da Fronteira Sul, Bloco da Biblioteca, Sala 310, 3º andar, Rodovia SC 484, km 2, Fronteira Sul, CEP 89815-899, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome completo do(a) participante: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE B – FICHA DE DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS – DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

PARTICIPANTE (INICIAIS): DATA:

Telefone: Profissão: Escolaridade:

Idade: Sexo: Peso: Altura: IMC:

1. Fumante? () não () sim / Se sim, quanto cigarros por dia?.....
2. Consumo regular de álcool () não () 1x/semana () 3x/semana () diariamente
3. Atividade física regular () não () 1x/semana () 3x/semana () diariamente
4. Possui alguma doença crônica? Quais?

5. Usa algum medicamento de forma contínua? Quais?

6. Há quanto tempo foi feito o diagnóstico de DRGE?

7. Quais os medicamentos que você já usou para DRGE?

APÊNDICE C – DIÁRIO DE REGISTRO DE PIROSE

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS – DIÁRIO DE REGISTRO DE AZIA

PARTICIPANTE (INICIAIS): DATA:

Marque o número de vezes que sentiu azia quando solicitado.

DIAS SEM USO DE IBP	Sentiu azia à noite? (anote ao levantar)		Sentiu azia de dia? (anote ao deitar)		Usou antiácido? (anote ao deitar)
Quinta					
Sexta					
Sábado					
Domingo					
1ª SEMANA	Sentiu azia à noite? (anote ao levantar)	Tomou leite ou chá no café?	Sentiu azia de dia? (anote ao deitar)	Tomou leite ou chá na janta?	Usou antiácido? (anote ao deitar)
Segunda					
Terça					
Quarta					
Quinta					
Sexta					
Sábado					
Domingo					
2ª SEMANA	Sentiu azia à noite? (anote ao levantar)	Tomou leite ou chá no café?	Sentiu azia de dia? (anote ao deitar)	Tomou leite ou chá na janta?	Usou antiácido? (anote ao deitar)
Segunda					
Terça					
Quarta					
Quinta					
Sexta					

6 ANEXOS

ANEXO A – AUTORIZAÇÃO



ENDOPASSO

INSTITUTO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA DE PASSO FUNDO

DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

A Clínica Endopasso, situada à Rua Uruguai, nº 1555, em Passo Fundo, RS, por meio do seu representante legal, Luiz Fernando Madalosso, autoriza a realização do projeto de pesquisa intitulado “ASSOCIAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE LACTOSE E DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: UM ESTUDO DE COORTE”, de responsabilidade do professor Fernando Fornari e com participação de Christian Oliveira Reinehr, acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, condicionada a parecer positivo emitido por Comitê de Ética em Pesquisa do sistema CEP/CONEP.

A direção da Clínica Endopasso ressalta a necessidade de cumprimento da legislação brasileira relativa à pesquisa envolvendo seres humanos, notadamente a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e disposições complementares, assim como os Códigos de Ética profissionais na condução do projeto.

Passo Fundo, 29 de junho de 2023.

Fernando Fornari
 MÉDICO
 CREMERS 26.560
 CPF: 623.299.360-87

Assinatura do pesquisador responsável

00.799.201/0001-09

ENDOPASSO - Instituto de Endoscopia
 Digestiva de Passo Fundo S/C Ltda

Assinatura e carimbo do responsável da instituição

Rua Uruguai nº 1555
 Centro - CEP 99.010-112
 Passo Fundo - RS

ANEXO B – QS-DRGE

**QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS DA DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO (versão curta)**

PARTICIPANTE (INICIAIS): DATA:

Para **cada pergunta**, marque um **X** no número que achar mais parecido com os seus sintomas, de acordo com o que você sentiu nos **últimos 30 dias**. O significado dos números é:

0: não sinto

1: sinto, mas não me incomoda

2: sinto e me incomoda, mas não todos os dias

3: sinto e me incomoda todos os dias

4: sinto e isto atrapalha o que eu faço durante o dia

5: sinto e os sintomas não me deixam fazer nada

1. Quanto o incomoda a sua azia?	0	1	2	3	4	5
2. Sente azia no período diurno?	0	1	2	3	4	5
3. Sente azia após as refeições?	0	1	2	3	4	5
4. A azia acorda você durante o sono?	0	1	2	3	4	5
5. Volta líquido ou alimento do estômago em direção à boca?	0	1	2	3	4	5
6. Qual o grau de satisfação que você diria que está com a sua saúde atual?	Satisfeito		Mais ou menos		Insatisfeito	

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE LACTOSE E DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: UM ESTUDO DE COORTE

Pesquisador: Fernando Fornari

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71180223.5.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - CAMPUS PASSO FUNDO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.245.264

Apresentação do Projeto:

Trata-se de reapresentação do protocolo de pesquisa intitulado "ASSOCIAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE LACTOSE E DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: UM ESTUDO DE COORTE", para o qual o pesquisador responsável respondeu de forma adequada as pendências indicadas no parecer número 6.230.621.

Transcrição do Resumo:

"Resumo:

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição clínica comum que afeta as populações em todo o mundo. A DRGE é causada pelo retorno do conteúdo ácido do estômago para o esôfago, proporcionando desconforto no paciente, sendo a pirose a queixa principal. Outras manifestações incluem regurgitação ácida, disfagia, dor torácica, rouquidão e tosse crônica. Mudanças dietéticas são comumente sugeridas para minimizar os sintomas referidos pelos pacientes, podendo incrementar o efeito do tratamento farmacológico, à base de inibidores de bomba de prótons. Considerando-se que o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior é o principal evento fisiopatológico da DRGE, e que a frequência desse relaxamento parece aumentar com a fermentação de carboidratos na luz

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 6.245.264

intestinal, é plausível levantar a hipótese de que a ingestão de lactose pode ser um promotor de refluxo em pacientes com DRGE. Este é um estudo de coorte, cujo objetivo é avaliar a associação entre a ingestão de lactose e a ocorrência de pirose em pacientes com DRGE. O estudo será realizado em uma clínica de endoscopia em Passo Fundo, RS, no período de agosto de 2023 a julho de 2024. Serão incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de DRGE confirmada por endoscopia (fenótipo erosiva pela presença de esofagite de refluxo em graus intermediários B e C de Los Angeles), os quais serão divididos em dois grupos, de modo que um realizará uma dieta incluindo produtos lácteos durante cinco dias, enquanto o outro grupo consumirá chá claro. Na semana subsequente os grupos serão invertidos, de tal forma que aqueles que ingeriram produtos lácteos consumirão chá e vice-versa. Os dados serão coletados por meio de diários e questionários referentes aos sintomas dos pacientes. Espera-se que seja verificada uma associação entre a ingestão de lactose e a frequência dos eventos de pirose, propiciando uma orientação dietética mais adequada aos pacientes com DRGE."

Objetivo da Pesquisa:

Transcrição dos objetivos:

"Objetivo Primário:

Avaliar a associação entre a ingestão de lactose e a ocorrência de pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico.

Objetivo Secundário:

a) Caracterizar o perfil epidemiológico e os hábitos alimentares de pacientes com DRGE. b) Relacionar o consumo de lactose com a ocorrência de pirose em pacientes com DRGE."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Transcrição dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

Sua participação não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como desistir da colaboração neste estudo quando desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem nenhuma forma de penalização. Se o participante recusar ou mesmo

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 6.245.264

interromper a sua participação, o seu atendimento na instituição de saúde não será prejudicado. Contudo, a sua participação é muito importante para a execução da pesquisa. Você não receberá remuneração e nenhum tipo de recompensa, sendo sua participação voluntária. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e o material armazenado em local seguro. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou depois, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo. A participação na pesquisa poderá causar riscos de desconforto ou constrangimento em virtude das respostas colocadas durante as coletas de dados. Para minimizar esses riscos, será deixada em aberto a possibilidade de responder ou não a pesquisa e a pergunta que tenha causado desconforto, bem como a adoção de total sigilo de identidade dos participantes da pesquisa. A realização dos testes respiratórios também pode provocar desconforto abdominal (estufamento, azia, dor abdominal) em função da ingestão de lactose. Os participantes receberão assistência médica imediata para minimizar os eventuais efeitos citados. Durante a realização das dietas (com lácteos e sem lácteos), os participantes poderão desenvolver sintomas relacionados à Doença do Refluxo Gastroesofágico, como azia e desconforto abdominal. Caso os sintomas ocorram, os participantes serão orientados a utilizar a medicação fornecida gratuitamente para minimizar o evento, que consiste na administração de antiácido (hidróxido de magnésio), conforme orientação do pesquisador responsável. Em todas as situações citadas anteriormente, caso seja identificado algum sinal de desconforto da sua participação na pesquisa, o próprio pesquisador, especialista em Gastroenterologia, compromete-se em efetuar a orientação e atendimento para resolução da situação. Caso algum dos riscos mencionados se concretize, a instituição envolvida será informada, através de e-mail, sobre o ocorrido. Você tem também, caso necessário, garantia do direito a assistência integral e gratuita, devido a danos decorrentes da sua participação na pesquisa, pelo tempo que for necessário. A devolutiva dos

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 6.245.264

resultados para os participantes e para a instituição será efetuada através do envio, por meio digital, de relatório síntese com as principais conclusões do estudo. Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas, mantendo sigilo dos dados pessoais. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, físico ou digital, por um período de cinco anos, sendo posteriormente destruído.

Benefícios:

Os participantes terão como benefício direto conhecer o seu nível de intolerância à lactose. Além disso, após a conclusão do estudo, os participantes receberão orientação em relação à alimentação para minimizar os efeitos negativos da Doença do Refluxo Gastroesofágico. Como benefício indireto os participantes terão contribuído com a construção de conhecimento quanto à relação da ingestão de lactose e a Doença do Refluxo Gastroesofágico, propiciando que os profissionais da saúde possam orientar os pacientes de forma mais adequada."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de reapresentação do protocolo de pesquisa intitulado "ASSOCIAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE LACTOSE E DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: UM ESTUDO DE COORTE", para o qual o pesquisador responsável respondeu de forma adequada as pendências indicadas no parecer número 6.230.621.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador responsável anexou os documentos indicados a seguir:

- Carta de resposta às pendências
- Projeto corrigido
- Instrumentos de coleta de dados
- TCLE ajustado

Recomendações:

Considerando a atual pandemia do novo coronavírus, e os impactos imensuráveis da COVID-19 (Coronavirus Disease) na vida e rotina dos/as Brasileiros/as, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) recomenda cautela ao/à pesquisador/a responsável e à sua equipe de pesquisa, de modo que atentem rigorosamente ao

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3° andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 6.245.264

cumprimento das orientações amplamente divulgadas pelos órgãos oficiais de saúde (Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde). Durante todo o desenvolvimento de sua pesquisa, sobretudo em etapas como a coleta de dados/entrada em campo e devolutiva dos resultados aos/às participantes, deve-se evitar contato físico próximo aos/às participantes e/ou aglomerações de qualquer ordem, para minimizar a elevada transmissibilidade desse vírus, bem como todos os demais impactos nos serviços de saúde e na morbimortalidade da população. Sendo assim, sugerimos que as etapas da pesquisa que envolvam estratégias interativas presenciais, que possam gerar aglomerações, e/ou que não estejam cuidadosamente alinhadas às orientações mais atuais de enfrentamento da pandemia, sejam adiadas para um momento oportuno. Por conseguinte, lembramos que para além da situação pandêmica atual, continua sendo responsabilidade ética do/a pesquisador/a e equipe de pesquisa zelar em todas as etapas pela integridade física dos/as participantes/as, não os/as expondo a riscos evitáveis e/ou não previstos em protocolo devidamente aprovado pelo sistema CEP/CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências e/ou inadequações éticas, baseando-se nas Resoluções 466/2012 e 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde, e demais normativas complementares. Logo, uma vez que foram procedidas pelo/a pesquisador/a responsável todas as correções apontadas pelo parecer consubstanciado, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) julga o protocolo de pesquisa adequado para, a partir da data deste novo parecer consubstanciado, agora de APROVAÇÃO, iniciar as etapas de coleta de dados e/ou qualquer outra que pressuponha contato com os/as participantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento “Deveres do Pesquisador”.

Lembre-se que:

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 6.245.264

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a “central de suporte” da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2176733.pdf	10/08/2023 20:44:30		Aceito
Outros	Resposta_Pendencias.pdf	10/08/2023 20:43:36	Christian Oliveira Reinehr	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido.pdf	10/08/2023 20:42:14	Christian Oliveira Reinehr	Aceito
Outros	Diario_corrigido.pdf	10/08/2023 20:41:59	Christian Oliveira Reinehr	Aceito
Outros	Dados_corrigido.pdf	10/08/2023 20:41:49	Christian Oliveira Reinehr	Aceito
Outros	QS_DRGE_corrigido.pdf	10/08/2023 20:41:35	Christian Oliveira Reinehr	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_corrigido.pdf	10/08/2023	Christian Oliveira	Aceito

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 6.245.264

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	20:40:31	Reinehr	Aceito
Folha de Rosto	IMG_20230710_132453.pdf	10/07/2023 13:31:46	Christian Oliveira Reinehr	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	07/07/2023 15:08:43	Christian Oliveira Reinehr	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao.pdf	07/07/2023 15:07:32	Christian Oliveira Reinehr	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	07/07/2023 15:06:32	Christian Oliveira Reinehr	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 17 de Agosto de 2023

Assinado por:
Renata dos Santos Rabello
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

ANEXO D – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

DISEASES OF THE ESOPHAGUS – INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Edited by: Neil Gupta and Magnus Nilsson

Online ISSN: 1442-2050

Frequency: 12 times a year, starting in 2017

Editorial Office: Sarah Wolper – dote.editorialoffice@jjeditorial.com

Diseases of the Esophagus is the official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE).

The Journal is devoted to esophageal diseases and covers all aspects of their etiology, diagnosis and both medical and surgical treatment. All manuscripts submitted to *Diseases of the Esophagus* must be original, i.e., not published elsewhere, except than in an abstract form, and should not be under consideration in another journal. Manuscripts must be prepared according the instructions below.

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to our readership. All manuscripts are subject to peer review by at least two experts in the field, the Associate Editor, and the Editors-in-Chief. Final acceptance or rejection rests with the Editorial Board. The Editorial Board reserves the right to refuse any material for publication and advises that authors should retain copies of submitted manuscripts and correspondence, as material cannot be returned. The Editors-in-Chief strongly suggest that for those authors not of English-speaking countries, a revision of the English should be provided by a professional mother-tongue English-speaking scientific writer. The Editors-in-Chief take the right to send back to the authors every manuscript with poor English for proper editing before sending it to the reviewers. Reviewers are the most important asset of the Journal and their time should not be wasted.

Ethics

Authors should observe high standards with respect to publication ethics as set out by the Committee on Publication Ethics (COPE). Falsification or fabrication of data, plagiarism, including duplicate publication of the authors' own work without proper citation, and misappropriation of the work are all unacceptable practices. Any cases of ethical misconduct are treated very seriously and will be dealt with in accordance with the COPE guidelines.

Authorship and Scientific Responsibility

Only those individuals who made direct contributions to the intellectual content of the paper may be listed as authors. Persons designated as authors should meet **all** of the following criteria:

1. Made substantial contributions to conception and design, and/or acquisition of data, and/or analysis and interpretation of data
2. Participated in drafting the article or revising it critically for important intellectual content
3. Gave final approval of the version to be submitted and any revised version to be published.

Within the Introduction Letter, the authors should describe the role of the study's sponsors in the following areas:

1. Designing the study
2. Collecting, analyzing, and interpreting the data
3. Writing the report
4. Making the decision to submit for publication

After a manuscript is accepted for publication, no author can be removed from or added to the author list, nor can the order of the authors be changed without the written permission of all of the manuscript authors.

Informed Consent

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration and holds that all reported research conducted with human participants should be conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Methods section indicating approval by the institutional review board and affirmation that informed consent was obtained from each participant. If patients are identifiable from illustrations, photographs, case reports, or other study data, release forms (or copies of the figures with the appropriate release statement) giving permission for publication must be submitted with the manuscript.

Article Types

- **Original articles:** Should not exceed 4500 words, which includes all words submitted regardless of location within the manuscript. The counted words include title, abstract, text, acknowledgments, disclosures, tables, figure legends, and references. The

combined total of illustrations and tables should not exceed 10 and the number of references should not exceed 40. At the discretion of the editor, supplementary material may be submitted for publication.

- **Systematic review and/or meta-analyses:** Are limited to 6500 words, and all words are counted regardless of location within tables, figure legends and all references. Preferably, the total number of references should not exceed 80.
- **New technology:** Articles are limited to 2500 words including title, abstract, text, acknowledgments, disclosures, tables figure legends, and references. The number of tables should not exceed three; the number of illustrations should not exceed five if tables are included, eight if there are no tables. The number of references should not exceed 10. All new technology papers require an acknowledgment, which discloses funding sources and includes a freedom of investigation statement.
- **Expert review articles:** Are commissioned by the Editors on “hot topics” of esophageal physiology or disease. They should not exceed 4500 words with up to 20 references.
- **Editorials** - Provide solicited commentary and analysis concerning an article in the issue of the Journal in which they appear. They may include one figure or table. Editorials are limited to 2500 words, with up to 10 references.
- **Correspondence/Letters to the Editors:** The Editors welcome topical correspondence from readers relating to articles published in the Journal. Selected letters must be no more than 250 words in length, including no more than five references. When selected, these opinions will be sent to the authors of the related articles to be published with their response.

Submission Checklist

Diseases of the Esophagus has a streamlined submission process designed to avoid unnecessary work. Manuscripts can be submitted in any common document format that can be easily opened and read by others. A single PDF or Word file is usually reliable. At first submission, it is not necessary to apply formatting to match house style. Instead, simply ask: would I enjoy reading and reviewing a manuscript formatted in this way? Some basic guidelines are provided below. All manuscripts are submitted and reviewed via the journal's web-based manuscript submission system, <https://mc.manuscriptcentral.com/des>. New authors should create an account prior to submitting a manuscript for consideration. Questions about submitting to the journal should be sent to Sarah Wolper in the editorial office (dote.editorialoffice@jjeditorial.com).

Conflict of Interest

Oxford University Press requires declaration of any conflict of interest upon submission online. If the manuscript is published, conflict of interest information will be communicated in a statement in the published paper.

Language services

Manuscripts must be written in English. Spelling can be British or American, but consistent throughout. If you are not confident in the quality of your English, you may wish to use a language-editing service to ensure that editors and reviewers understand your paper. Language editing is optional and does not guarantee that your manuscript will be accepted, but it is strongly recommended. Edited manuscripts will still need to undergo peer review by the journal.

Cover letter

Papers are accepted for publication in the Journal on the understanding that the content has not been published or submitted for publication elsewhere. This must be stated in the covering letter. Authors must also state in the cover letter and in the manuscript that the protocol for the research project has been approved by a suitably constituted Ethics Committee of the institution within which the work was undertaken and that it conforms to the provisions of the Declaration of Helsinki in 1995 (as revised in Edinburgh 2000). All investigations on human subjects must include a statement that the subject gave informed consent and patient anonymity should be preserved. Authors should declare any financial support or relationships that may pose conflict of interest.

Parts of the manuscript

Manuscripts should be presented in the following order: (i) title page, (ii) abstract and key words, (iii) text, (iv) acknowledgments, (v) references, (vi) figure legends, (vii) tables (each table complete with title and footnotes), and (viii) figures. Footnotes to the text are not allowed and any such material should be incorporated into the text as parenthetical matter.

Title page

The title page should contain (i) the title of the paper, (ii) the full names of the authors, and (iii) the addresses of the institutions at which the work was carried out together with (iv) the full postal and email address, plus facsimile and telephone numbers, of the author to whom correspondence about the manuscript, proofs and requests for offprints should be sent.

In keeping with the latest guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors, each author's contribution to the paper is to be quantified.

The title should be short, informative and contain the major key words. A short running title (fewer than 40 characters, including spaces) should also be provided.

Abstract and key words

Articles must have a **structured** abstract that summarize the data contained in the manuscript in an easily understood presentation of about 250 words.

The format should consist of:

- **Background:** a short paragraph describing the context for the study.
- **Methods:** a statement of the plan and/or methods used in the study.
- **Results:** a concise summary of findings.
- **Conclusions:** a brief statement of what can be figured out from the study.

The abstract should not contain abbreviations or references. Up to five key words should be supplied below the abstract and should be taken from those recommended by the Index Medicus Medical Subject Heading (MeSH) browser list (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

Text

Authors should use subheadings to divide the sections of their manuscript: Introduction, Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, References.

Acknowledgments

The source of financial grants and other funding should be acknowledged, including a frank declaration of the authors' industrial links and affiliations. The contribution of colleagues or institutions should also be acknowledged. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

References

In the text, references should be cited using superscript Arabic numerals in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, number them according to the first identification of the table or figure in the text. In the reference list, the references should be numbered and listed in order of appearance in the text. Cite the names of all authors when there are six or fewer; when seven or more list the first three followed by et al. Names of journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. Reference to unpublished data and personal communications should appear in the text only.

References should be listed in the following form:

Journal article

Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med* 1976; 294: 687-90.

Book

HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone, 1988.

Chapter in a Book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed.) *The Eye*, Vol. 3, 2nd edn. New York: Academic Press, 1969; 34-78.

Tables

Tables should be submitted in an editable format (eg, Word) and be self-contained and complement, but not duplicate, information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numerals. Each table should be presented with a concise title above the table and a comprehensive but concise legend below the table. Tables should be double-spaced and vertical lines should not be used to separate columns. Column headings should be brief, with units of measurement in parentheses; all abbreviations should be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and *, **, *** should be reserved for P-values. The table and its legend/footnotes should be understandable without reference to the text.

Figures

Legends should be self-explanatory and listed separately. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurement should be explained so that the figure and its legend are understandable without reference to the text. (Provide a letter stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.) Most figure file formats are acceptable, although TIFF is preferable. For information on how to submit figure files and acceptable formats, please see the Oxford Journals page on figures.