

# Doença do refluxo gastroesofágico: uma afecção crônica

## *Gastroesophageal reflux disease (GERD): a chronic disorder*

Ethel Zimberg Chehter\*

### Resumo

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) pode ser definida como “uma afecção crônica decorrente do refluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago ou órgãos adjacentes a ele, acarretando um espectro variável de sintomas e/ou sinais esofágianos e/ou extra-esofágianos, associados ou não a lesões teciduais”. É uma afecção prevalente, porém subestimada, no entanto pode comprometer sobremaneira a qualidade de vida do paciente. Sua etiologia e patogenia são multifatoriais, porém depende essencialmente da integridade da barreira anti-refluxo, com seus componentes anatômicos e funcionais. Um dos fatores que mais se destaca nesta doença é o distúrbio do esfíncter inferior do esôfago (EIE). O diagnóstico de certeza é feito através da pHmetria de 24 horas, sendo a endoscopia digestiva alta muito utilizada na avaliação da gravidade da doença, assim como no diagnóstico de erosões, úlceras, sangramentos e complicações (esôfago de Barrett), e a realização de biópsia (histologia), que permite, em alguns casos, a terapêutica. O tratamento visa ao alívio dos sintomas, cicatrização das lesões e a prevenção de recidivas e complicações. Para isso é utilizado o tratamento clínico, com as medidas comportamentais e o farmacológico, e em algumas situações bem definidas é realizado tratamento cirúrgico e, num futuro próximo, o tratamento endoscópico.

### Unitermos

Refluxo gastroesofágico; etiologia; diagnóstico; terapia.

### Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) can be defined as “a chronic disorder related to the retrograde flow of the gastroduodenal contents into the esophagus and/or adjacent organs, resulting in a variable spectrum of symptoms, with or without tissue damage”. Its pathophysiology and etiology are multiple but the integrity of the antireflux barrier is a very important issue and also the disorders of the lower esophageal sphincter (LES). The gold-standard test for GERD is the 24-hour pHmetry and the upper endoscopy is also useful on the diagnosis of erosions, ulcers, upper bleedings and Barrett’s esophagus, allowing the tissue analysis and in some circumstances the treatment. The objectives are alleviation of symptoms, the healing of mucosal lesions, and prevention of recurrence and complication. The therapeutic approach can be divided into behavioral a pharmacological measures that should be implemented, but in some special cases, the surgical

treatment is needed, and in the near future, the endoscopic treatment should be available.

### Uniterms

Gastroesophageal reflux; etiology; diagnostic; therapy.

### Introdução

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), segundo o I Consenso Brasileiro de Doença do Refluxo Gastroesofágico (CBDRGE), é definida como “uma afecção crônica decorrente do refluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago ou órgãos adjacentes a ele, acarretando um espectro variável de sintomas e/ou sinais esofágianos e/ou extra-esofágianos, associados ou não a lesões teciduais”<sup>1</sup>.

É uma doença com elevada prevalência na população em geral e é causa de muitas consultas médicas ao clínico geral e ao gastroenterologista. Tanto sua incidência quanto sua prevalência não são precisas, pois são subestimadas. Mesmo assim, parece afetar cerca de 20% da população americana adulta e acarreta um prejuízo significativo à qualidade de vida. Entretanto, em nosso meio, não existem dados nacionais, levando-nos a crer que nossas cifras são semelhantes aos dos países ocidentais<sup>2</sup>.

Quanto à fisiopatologia, a DRGE é multifatorial. A presença prolongada e repetida do ácido em local não apropriado ocasiona a doença. Assim, a exposição da mucosa esofágica ao contato repetido e prolongado da secreção gástrica resulta na inflamação e em suas complicações<sup>3</sup>.

No sentido de prevenir tais danos, existe a barreira anti-refluxo. Esta barreira é constituída por componentes anatômicos e fisiológicos, que atuam sinergicamente para evitar que o suco gástrico reflua para o esôfago, mantendo assim a integridade da mucosa esofágica<sup>4</sup>.

Dos componentes anatômicos, destacamos:

- a) entrada oblíqua do esôfago;
- b) roseta da mucosa gástrica no nível da cárdia;
- c) elementos de fixação do estômago – artéria gástrica esquerda, ligamento frenoesofágico, pilar direito do diafragma (diafragma crural);
- d) fator valvular – prega de Gubaroff.

Já os componentes fisiológicos resultam de uma inter-relação entre vários fatores: a pressão do esfíncter inferior

\* Professora Adjunta da Faculdade de Medicina do ABC. Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da USP.

do esôfago (EIE), a eficiência dos mecanismos do clareamento esofágico, a resistência da mucosa esofágica à agressão, ao volume e ao tempo de esvaziamento gástrico.

Discutiremos a seguir os principais mecanismos responsáveis pela DRGE e suas complicações.

## **Esfíncter inferior do esôfago incompetente**

### *Pressão abaixo do normal (hipotonia esfíncteriana)*

Nesta situação, observa-se refluxo freqüente, em especial em decúbito horizontal. É a principal causa de refluxo noturno. Está associado a formas mais intensas da DRGE, em particular quando a pressão do EIE situa-se abaixo de 10 mmHg.

## **Relaxamento transitório ou inapropriado do EIE (RTEIE)**

A pressão esfíncteriana é normal, observando-se quedas transitórias da pressão, podendo atingir níveis da pressão intragástrica. O relaxamento transitório do EIE, em geral, não guarda relação com a deglutição, podendo ser desencadeado pela distensão gástrica, ou talvez por processo inflamatório do corpo gástrico, além de poder ser atribuído a distúrbios motores e/ou hormonais. Reconhece-se que esta alteração é responsável por cerca de 70% dos episódios de refluxo em pacientes com esofagite. O RTEIE é observado principalmente durante o dia, nos períodos pós-prandiais.

## **Incompetência do diafragma crural**

Na inspiração profunda, durante a tosse e durante esforço físico, situações nas quais a pressão intra-abdominal aumenta, o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago é impedido pela contração do diafragma crural (pilar direito do diafragma). Uma vez existindo falha neste mecanismo de contração, estabelece-se o refluxo.

## **Clareamento esofágico**

Constitui o mais importante fator de proteção da mucosa do esôfago contra o material refluído, ocorrendo toda vez que o refluxato atinge o esôfago inferior. O clareamento do refluxo depende, basicamente, da atividade peristáltica do esôfago, ou seja, do peristaltismo primário ou secundário, relacionando-se com a integridade da função motora esofágica. A peristalse primária é desencadeada pela deglutição, que ocorre uma vez por minuto em pacientes despertos; enquanto a peristalse secundária é menos eficiente em promover clareamento, tendo uma função protetora esofágica auxiliar.

## **Saliva**

É um fator adicional de proteção esofágica. Embora insuficiente para neutralização de grandes volumes de ácido, seu alto teor de bicarbonato e proteínas tamponantes neutraliza o pequeno resíduo restante de ácido que permanece após o

movimento peristáltico, fazendo uma verdadeira lavagem do suco ácido residual, neutralizando-o e impedindo-o de voltar ao seu lugar de origem, ou seja, o estômago.

## **Capacidade intrínseca do tecido esofágico na resistência às agressões**

A capacidade defensiva da mucosa esofágica à presença do suco gástrico e ou das secreções duodenais é um fator limitante das lesões passíveis de ocorrer por esse contato com a mucosa.

Os fatores envolvidos na resistência da mucosa podem ser divididos em pré-epiteliais, epiteliais e pós-epiteliais.

Os pré-epiteliais incluem o muco, o bicarbonato e a camada líquida inativa que recobre a mucosa, e assim impedem que os fatores agressivos como ácido, pepsina e sais biliares atinjam a célula epitelial de superfície.

Os epiteliais são representados pelo epitélio escamoso estratificado, que é constituído por três camadas de células, interligadas por firmes junções intercelulares, as quais são relativamente impermeáveis aos íons hidrogênio. Também por um mecanismo ativo de transporte iônico, e pela capacidade de replicação das células do epitélio esofágico. Quando submetido à agressão ácida, pode ocorrer solução de continuidade na barreira epitelial, cuja reparação se faz por dois mecanismos: a restituição epitelial, isto é, a migração celular para a superfície desnuda; ou a replicação celular, isto é, as células se multiplicam, reparando a área desnuda da superfície mucosa.

Entre os fatores protetores situados abaixo da camada mucosa, está o fluxo sangüíneo, que aumenta durante a exposição da mucosa esofágica ao ácido, permitindo um maior afluxo de bicarbonato e nutrientes aos tecidos.

## **Natureza e volume do material refluído**

Também pode ser incluído como fator na fisiopatologia da DRGE a pepsina, que é o principal agressor do suco gástrico, podendo induzir a uma alteração do epitélio esofágico, por digestão da proteína celular. A atividade proteolítica da pepsina é maior quando  $\text{pH} < 3,0$ . Ainda que o ácido clorídrico, por si só, possa lesar a mucosa (desnaturação protéica), a sua maior contribuição é ativar o pepsinogênio. Existe uma associação positiva entre a esofagite e a duração da exposição de ácido, observada em pacientes com Zollinger-Ellison (tumor produtor de gastrina) que apresentam taxas elevadas de esofagite, provavelmente pelas grandes quantidades de ácido produzida, que sobrepujam as barreiras normais do esôfago ao refluxo.

Quanto ao refluxo alcalino, este é muito questionado, pois observações recentes demonstram que a bile tem papel fundamental na lesão da mucosa somente na presença de refluxo ácido, isto é, o refluxo biliar potencializa a capacidade agressiva do ácido.

Na DRGE encontramos alguns fatores predisponentes. É importante conhecê-los para obter sucesso completo do tratamento.

## Hérnia de hiato

Um dos pontos mais controversos é em relação à hérnia de hiato (HH) e ao DRGE. Ainda que a HH seja mais freqüente em pacientes com refluxo, quando comparada com grupo-controle, nem todos os pacientes que têm HH têm refluxo, assim como este pode ocorrer na ausência de HH. O comportamento dos mecanismos de contenção do refluxo nos portadores de HH e os distúrbios motores com alteração de peristalse podem estar presentes, favorecendo a ocorrência do refluxo. O papel de reservatório de secreções do estômago nas HH volumosas certamente é importante na determinação da maior freqüência de episódios de regurgitação nesta situação.

## Aumento da pressão intra-abdominal

O refluxo pode ocorrer, também, em situações como ascite, obesidade, gravidez ou exercícios intensos, quando ocorre uma elevação da pressão intra-abdominal, sem que haja uma elevação compensatória de pressão do EIE, impedindo o refluxo.

## Colagenose

Na esclerose sistêmica progressiva, a esofagite e suas complicações são comuns, não só porque a função motora do esôfago é deficiente por comprometimento da musculatura, mas também em razão do EIE ser hipotônico. Observa-se, portanto, alteração da peristalse do esôfago, com conseqüente aumento do tempo de clareamento e alteração nos mecanismos de contenção do refluxo.

## Sonda nasogástrica

Um procedimento que pode desencadear o aparecimento do refluxo é a intubação nasogástrica prolongada, quer pela presença da sonda, quanto pela posição de decúbito dorsal do paciente. Nos pós-operatórios em que esse procedimento é adotado, a situação se complica pelo aumento da pressão intra-abdominal decorrente da distensão provocada pelo íleo adinâmico.

## Medicamentos e alimentos

Alguns medicamentos, como a teofilina,  $\beta$ -bloqueadores, anticoncepcionais, anticolinérgicos e bloqueadores de canais de cálcio, se utilizados por longos períodos, podem desencadear o refluxo, mediante diminuição da pressão do EIE. Igualmente, alimentos gordurosos, frituras, chocolate, menta, frutas cítricas, café e álcool levam o paciente a apresentar sintomas típicos de refluxo.

## *Helicobacter pylori*

Existe muita controvérsia quanto ao papel do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na DRGE. O problema surgiu quando da observação de que uma certa porcentagem de pacientes com úlcera duodenal, que tiveram a bactéria erradicada, passou a apresentar em seu seguimento sintomas de DRGE. No entanto, até o presente momento, estudos de metanálise não evidenciam qualquer interferência do *H. pylori* na DRGE<sup>5</sup>.

## Diagnóstico

O diagnóstico da DRGE pode ser feito por suas manifestações clínicas e exames complementares.

Entre as manifestações clínicas destacamos os sintomas típicos, os atípicos e as complicações.

**Pirose ou azia**, sensação de queimação retroesternal, ascendente, chegando até a região cervical, é o sintoma típico mais característico da doença. Geralmente, pode ser desencadeada por alimentos gordurosos ou picantes, refeições volumosas e o hábito de se deitar após fazê-las, e pode vir associada à regurgitação ácida ou alimentar. São freqüentes os sintomas dispépticos, tais como plenitude pós-prandial e eructações; menos comumente relatam-se náuseas, sialorréia e soluços freqüentes.

Alguns pacientes com DRGE apresentarão **disfagia** em alguma fase de sua doença. Esta pode representar estenose péptica, alteração motora do órgão e, quando rapidamente progressiva com grande emagrecimento, sugere assentamento de neoplasia em paciente já portador de esôfago de Barrett, uma complicação temida, que será discutida adiante. **Odinofagia** e/ou **dor retroesternal intensa**, concomitante ou sucedendo à sensação de pirose, sugere esofagite erosiva grave ou ulcerada. Hemorragia digestiva alta é incomum na DRGE e, quando ocorre, significa esofagite intensa ou úlcera de esôfago. Anemia, decorrente de perda oculta, por vezes é observada em portadores de volumosas hérnias hiatais<sup>6</sup>.

A DRGE pode apresentar manifestações atípicas, sendo as mais estudadas a dor torácica, as respiratórias e as otorrinolaringológicas<sup>6</sup>.

O esôfago é o órgão que mais comumente é sede de dor torácica chamada de origem indeterminada ou não-cardíaca, estimando-se que a DRGE seja implicada em cerca de 35% a 50% dos portadores desta afecção, quando submetidos à investigação esofagiana. A dor torácica relacionada ao esôfago e/ou refluxo pode ser de difícil diferenciação com a dor de origem coronariana.

Manifestações respiratórias, tais como tosse crônica, pneumonias de repetição e asma, têm sido associadas ao refluxo. Há maior incidência de refluxo em asmáticos, porém é difícil avaliar a verdadeira importância da associação, pois tanto a DRGE quanto a asma têm grande prevalência na população em geral. Sintomas respiratórios em adultos, surgidos simultaneamente ou após o aparecimento de sintomas típicos, a piora ou o desencadeamento das queixas após as refeições copiosas seriam elementos para o diagnóstico<sup>6</sup>.

Cerca de 25% dos pacientes com DRGE apresentam sintomas relacionados a cabeça e pescoço. As queixas mais freqüentes são rouquidão, redução do volume ou falha vocal, pigarro, necessidade de clarear a garganta, sensação de globo cervical, sintomas que podem aparecer isolados ou em combinação. Também podem ocorrer disfagia alta, por vezes engasgos no ato da deglutição, e sensação de asfixia noturna, com ou sem estridor da laringe, acordando o paciente. Alguns

autores também acrescentam como manifestação da DRGE sinusite crônica, calo de corda vocal e ainda lesões bucais como aftas, erosões dentárias e até cáries<sup>6</sup>.

Dos exames complementares destacaremos a endoscopia digestiva alta (EDA), que inicia a investigação, pois visualiza a mucosa esofágica. Dos outros exames que se seguem, alguns pesquisam o refluxo: estudo radiológico, cintilográfico e pHmetria prolongada; outros as complicações (radiológicos) ou as alterações motoras que podem ocorrer (esofagomanometria)<sup>6</sup>.

### *Endoscopia digestiva alta (EDA)*

É o exame de escolha para a visualização da mucosa esofágica. Permite constatar as alterações iniciais da mucosa, como hiperemia, estrias hiperêmicas juncionais, mudança de coloração no esôfago distal. Permite também verificar erosões, seu número, sua confluência ou não, além de dimensionar a extensão da lesão. A existência de hérnia de hiato e seu tamanho aproximado são dados que a endoscopia pode fornecer. Outra vantagem desse exame é que permite avaliar mucosas metaplásicas e úlceras, além de permitir a realização de biópsias. Cabe aqui salientar que a endoscopia não é o método ideal para constatar a presença da DRGE.

Por haver a visualização da mucosa esofágica, a endoscopia permite classificar as esofagites quanto à extensão e intensidade da inflamação, entre outras. Existem várias classificações propostas, sendo as mais aceitas as de Savary–Miller e de Los Angeles (1990).

O Consenso Brasileiro de DRGE preconiza a EDA em pacientes com sintomas típicos duas ou mais vezes por semana, por mais de 4 a 8 semanas, ou naqueles com “sintoma de alarme”, tais como disfagia, perda de peso, anemia ou hemorragia digestiva<sup>1</sup>.

### *Estudo radiológico*

A esofagografia ou seriografia esofagogastroduodenal tem pouca sensibilidade na demonstração do refluxo e, se o paciente apresenta lesão de mucosa, ela pouco acrescenta neste particular. Entretanto, é de importância na avaliação da estenose péptica, na observação grosseira da motilidade em pacientes com disfagia e, sobretudo, tem papel relevante na avaliação do grau de fixação da hérnia de hiato. As grandes hérnias de hiato são bem demonstradas pelo estudo radiológico, assim como permite a definição de seu tipo: deslizamento, para-hiatal ou mista. Permite, também, visualizar o grau de tortuosidade do esôfago, que algumas vezes contribui para a disfagia do paciente.

### *Cintilografia de refluxo*

A cintilografia para a pesquisa de refluxo é um exame não-invasivo muito bem aceito pelos pacientes. Consiste na observação do refluxo na área esofágica, após a ingestão de uma solução marcada com tecnécio (Tc 99), espontaneamente, ou após manobras de aumento da pressão intra-abdominal, sendo o estudo um método qualitativo.

Nos dias atuais, pela sua boa tolerância, a cintilografia de refluxo tem sido recomendada para crianças.

### *pHmetria esofágica prolongada*

A pHmetria esofágica prolongada tem sido considerada o método isolado mais sensível e específico para o diagnóstico da DRGE. Trata-se da monitorização do pH do esôfago por 24 horas, levando-se em consideração o horário das refeições e das posições ortostática e supina. Tem como característica única a possibilidade de correlação entre os sintomas e os episódios de refluxo. Como o método é invasivo, envolvendo um fino cateter nasoesofágico, suas indicações devem ser reservadas para casos muito precisos.

Em pacientes com sintomas típicos, a principal indicação da pHmetria prolongada é a demonstração de refluxo na ausência de esofagite. Pelo menos 50% destes pacientes terão refluxo anormal.

Outra indicação deste método é a avaliação de pacientes com sintomas atípicos da doença, tais como a dor torácica não-cardíaca, sintomas respiratórios ou otorrinolaringológicos, tanto pela demonstração de refluxo anormal, quanto pela possibilidade de correlação com a sintomatologia clínica.

### *Esofagomanometria ou manometria esofágica*

A esofagomanometria (EMN) não é método de demonstração de refluxo e tem seu valor limitado na avaliação destes pacientes. A DRGE é uma doença motora que se acompanha de alterações como a redução da pressão do EIE em pelo menos 15% dos pacientes e anormalidades ditas inespecíficas, porém com padrão característico: redução da amplitude das ondas do corpo esofágico, falhas na condução, conhecidas como motilidade esofágica ineficaz, até alterações graves em que há perda completa da peristalse<sup>6</sup>.

A principal indicação para a realização da EMN em pacientes com sintomas típicos é no pré-operatório de cirurgia anti-refluxo, para avaliação da função motora do corpo, em especial para diagnóstico diferencial com doenças do tipo acalasia e esclerose sistêmica.

É também indicado para verificação da pressão do EIE, na elucidação diagnóstica, pois caso o EIE apresente hipotonia severa, a terapêutica cirúrgica se impõe.

As complicações da DRGE são conseqüentes da persistência prolongada de uma mucosa inflamada, erodida, com alternância de períodos de acalmia e atividade. As principais complicações são representadas por úlcera esofágica, esôfago de Barrett, sangramento e estenose.

A úlcera esofágica é um achado pouco freqüente em pacientes com DRGE. Ocorre, em sua maioria, na zona juncional, sendo a presença de úlcera indicativa de uma doença severa, refluxo intenso e persistente. Uma das complicações da úlcera pode ser o sangramento e também a estenose após sua cicatrização.

A estenose resulta em vários ciclos de melhora e piora da doença, sendo a reparação feita por tecido colágeno,

levando à alteração da elasticidade habitual. O sintoma de alerta para esta complicação é a disfagia.

O sangramento pode advir da inflamação na mucosa esofágica que a torna mais vulnerável à agressão do refluxato, porém uma das mais importantes causas de sangramento esofágico é o uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINEs). Nestes casos, o sangramento nem sempre é agudo ou intenso, porém em alguns casos a perda sangüínea pode ser copiosa.

O esôfago de Barrett é descrito como a substituição do epitélio escamoso estratificado que reveste o esôfago distal por epitélio cilíndrico tipo intestinal, com presença de células caliciformes e mucinas ácidas. Pode ocorrer em 10% a 20% dos portadores de esofagite péptica e o risco de adenocarcinoma é 30 a 40 vezes maior do que na população em geral. Esta metaplasia pode desenvolver displasia em graus variados (leve, moderada ou grave), o que determina a forma de seguimento e tratamento<sup>3</sup>.

Quanto à terapêutica na DRGE, sua planificação deve seguir a identificação dos fatores fisiopatológicos presentes, assim como a identificação dos fatores predisponentes.

O tratamento da DRGE tem como objetivos o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões, prevenção das recidivas e complicações. Para isso, procura-se a diminuição do refluxo gastroesofágico, elevar a pressão basal do EIE, tornar menos nóxio o material refluído, assim como melhorar a função motora.

Baseia-se em duas classes de medidas: as comportamentais e o tratamento farmacológico.

As medidas comportamentais visam à redução das condições ou dos hábitos de vida que sabidamente intensificam os sintomas do refluxo. Como um todo, limitam sobremaneira a vida do indivíduo e têm sido alvo de crítica entre alguns especialistas. Assim, a tendência atual é individualizar tais medidas, de acordo com o paciente e/ou gravidade das lesões<sup>2</sup>.

As medidas comportamentais sugeridas pelo CDRGE são as seguintes:

- elevação da cabeceira da cama (15 cm);
- na dependência da correlação com sintomas, moderar a ingestão de alimentos gordurosos, cítricos, café, bebidas alcoólicas, gasosas, menta, hortelã, produtos à base de tomate e chocolate;
- evitar certos medicamentos, como anticolinérgicos, teofilina, bloqueadores de canais de cálcio,  $\beta$ -bloqueadores e nitratos, que diminuem a EIE, e quinidina, deoxiciclina, ácido acetilsalicílico/antiinflamatórios não-esteroidais, alendronato, potencialmente agressivos;
- evitar deitar-se nas duas horas após as refeições;
- evitar refeições copiosas;
- suspensão do fumo;

- redução do peso corporal em obesos.

A atuação farmacológica nos principais mecanismos responsáveis pela patogênese da DRGE envolveria a correção das anormalidades funcionais existentes na doença. Entretanto, a abordagem mais comum e eficaz visa à neutralização ou à supressão da acidez intragástrica. As drogas mais utilizadas são:

### *Antiácidos*

Antes da era dos antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>, eram os únicos agentes neutralizantes da secreção ácida disponíveis e administrados em doses elevadas. Nos dias atuais são empregados quase exclusivamente para alívio sintomático de pirose, quando deve ser utilizado sob forma de pastilhas para também estimular a salivação.

### *Antagonistas de receptores H<sub>2</sub> (BH<sub>2</sub>)*

Os bloqueadores dos receptores H<sub>2</sub> (BH<sub>2</sub>) surgiram na década de 1970 e constituíram importante avanço no tratamento da úlcera péptica. Seus representantes são a cimetidina, a ranitidina, a famotidina e a nizatidina. O tratamento com estas substâncias na DRGE requer dose e tempo maiores que no tratamento da úlcera péptica e tem sido deixado para ocasiões especiais.

Os índices de cicatrização com BH<sub>2</sub> claramente dependem do grau da esofagite. Em trabalho de metanálise, em que foram compilados 33 estudos com BH<sub>2</sub> e placebo-controlados, a resposta sintomática foi de 60% (1.132/1.887 pacientes) e o índice de cicatrização foi de 50% (506/1.003 pacientes)<sup>6</sup>.

Esta classe de medicamentos apresenta o fenômeno da taquifilaxia (necessidade de doses sucessivamente maiores para atingir o mesmo efeito), e por esse motivo levaria a uma limitação no tratamento da doença erosiva.

### *Inibidores da bomba prótonica (IBP)*

O primeiro representante dos IBP, o omeprazol, surgiu em 1980 e numerosos estudos têm documentado sua eficácia no controle dos sintomas e na cicatrização das lesões. Além do omeprazol, existem no mercado o lansoprazol, o pantoprazol, o rabeprazol e o esomeprazol.

São os medicamentos de primeira linha no tratamento da DRGE, pois são as drogas mais potentes de que se dispõe para o tratamento das doenças ácido-relacionadas. Esta propriedade é consequência da acentuada inibição que exercem sobre a H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase da célula parietal, a via final comum da secreção ácida para a luz gástrica. Em geral, doses padronizadas de um IBP, administradas em jejum por 4 a 8 semanas, aliviam os sintomas e cicatrizam as lesões da esofagite em 85% a 90% dos pacientes, entretanto, alguns podem necessitar de doses maiores de IBP.

### *Pró-cinéticos*

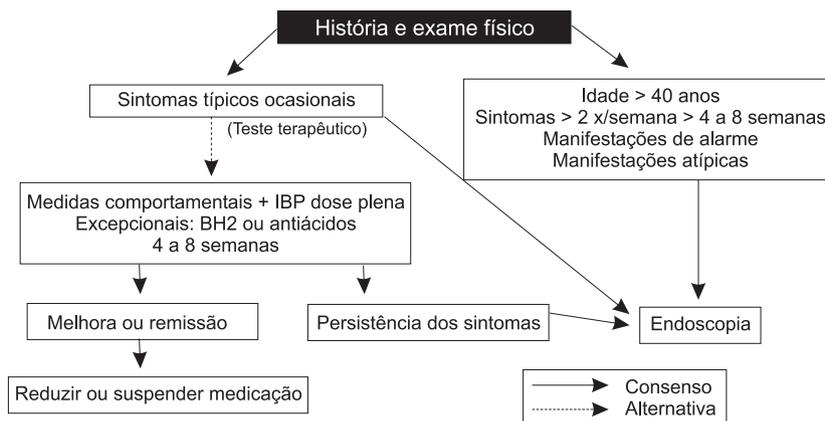
Dada a patogênese de a DRGE estar relacionada com defeitos na competência do EIE, dificuldade de clareamento esofágico e retardo no esvaziamento gástrico, a existência de terapêutica que corrigisse tais

anormalidades, teoricamente, tornaria a supressão ácida desnecessária, daí o princípio da utilização de drogas pró-cinéticas na DRGE.

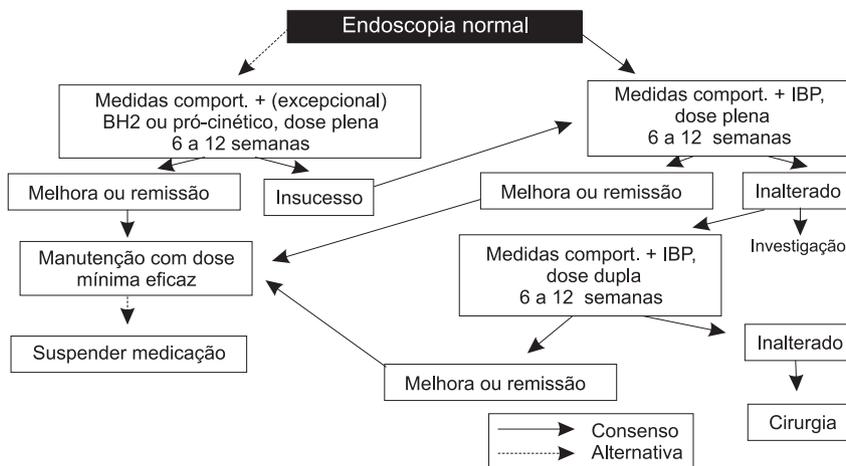
Entre elas, destacamos a metoclopramida (agonista da dopamina de ação central), porém seu emprego esbarra nos inúmeros efeitos colaterais. A domperidona (antagonista periférica da dopamina) é também utilizada, com raros efeitos colaterais. Já a cisaprida (composto

benzamídico) tem a capacidade de aumentar a pressão do EIE, a amplitude das ondas peristálticas, além de acelerar o esvaziamento gástrico, sendo a droga pró-cinética mais completa que se dispõe. Entretanto, têm sido relatados casos de arritmias cardíacas e até óbitos associados com a combinação da cisaprida e agentes metabolizados pelo citocromo P-450, tais como fluconazol, cetoconazol, claritromicina, eritromicina, sendo contra-indicados

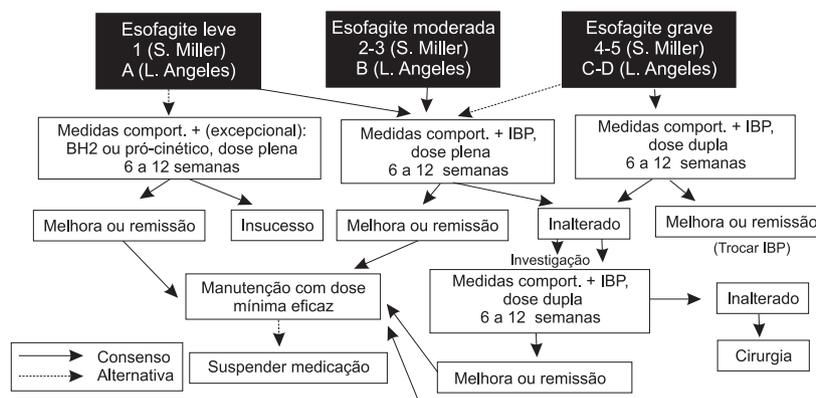
**Diagrama 1**



**Diagrama 2**



**Diagrama 3**



Diagramas 1,2 e 3 – Conduitas na DRGE, segundo o I Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico

também com drogas que aumentem o intervalo QT do eletrocardiograma.

Por vezes, para melhores resultados terapêuticos é necessário associação de drogas, tais como pró-cinéticos com anti-secretores.

A conduta terapêutica que aqui adotaremos é fundamentada, em sua maior parte, nas sugestões do CDRGE (Diagramas 1, 2 e 3)

Existe ainda o tratamento cirúrgico para a DRGE. Por muito tempo, preconizou-se que o tratamento cirúrgico estaria indicado nos casos de intratabilidade clínica e nas formas complicadas da doença. Com o significativo aumento da eficiência das drogas usadas no tratamento clínico da afecção, pode-se dizer que, atualmente, é muito rara a observação de intratabilidade clínica, existindo boa resposta à terapêutica empregada.

As indicações para o tratamento cirúrgico são: formas complicadas da DRGE (esôfago de Barrett, estenose, úlceras e hemorragias de difícil controle); hipotonia esfíncter inferior do esôfago; uso contínuo de IBP (?). Os procedimentos cirúrgicos mais utilizados são a hiatoplastia e a valvuloplastia, por via laparoscópica ou tradicional.

Os procedimentos anti-refluxo ainda podem ser feitos por via endoscópica, ainda que, neste momento, sejam consideradas terapias investigacionais.

Entre as terapias endoscópicas para a DRGE, destacamos as suturas endoscópicas, o tratamento por radiofrequência, terapias por injeção e em fase experimental.

Nas terapêuticas por suturas, citamos a **funduplicatura endoluminal** (C.R. Bard, Endocinch®) é uma abordagem inovadora para a DRGE. A técnica envolve o

uso da máquina de costura endoscópica para fazer suturas transoralmente e criar plicações na região do EIE imediatamente abaixo da linha Z. Ainda necessita de estudos para sua aplicação.

**Tratamento por radiofrequência:** a energia de radiofrequência (RF) controlada pela temperatura (Curon, Stretta®) tem sido distribuída à região do EIE e à cárdia para tratar DRGE. O aparelho utilizado inclui um gerador sofisticado dirigido por computador e um cateter de tratamento especial, com balão distal e quatro eletrodos com agulha para a distribuição da RF. Este aparelho tem demonstrado alterar os parâmetros da região do EIE, inclusive aumentando a deposição de colágeno na parede do esôfago e cárdia, levando a aumento de pressão do EIE e do comprimento do esfíncter em alguns estudos.

**Terapia por injeção:** novos polímeros inertes e biocompatíveis estão em desenvolvimento para terapia por injeção. Enteryx® (Soton Scientific, Enteryx®) é um polímero inerte biocompatível (copolímero de etil-vinil-álcool) que tem sido modificado para o uso no tratamento da DRGE. O material é injetado na região do EIE e, à medida que entra em contato com o tecido, solidifica-se e transforma-se em material esponjoso capaz de aumentar a complacência do EIE, resultando em aumento de pressão e comprimento do EIE. Alguns estudos iniciais revelam bons resultados.

**Novas técnicas endoscópicas:** plicação com espessura total (NDO, Plicator®). Implantação endoscópica de prótese de hidrogel expansível (Medtronic, Gatekeeper®).

Existe, portanto, um amplo campo a ser desenvolvido tanto nos aspectos que tangem a fisiopatologia, quanto ao tratamento clínico, cirúrgico e endoscópico<sup>2</sup>.

## Referências bibliográficas

1. Moraes-Filho JP, Gama-Rodrigues JM, Castro LP, Henry MA, Meneguelli UG, Quigley E and the Brazilian Consensus Group. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification and management. *Am J Gastroenterol* 2002;97:241-8.
2. Fennerty B. Therapies for GERD: Medical, surgical or endoscopic. Which to chose? In: Course Syllabus – AGA Postgraduate Course, May 17-18, 2003; p. 1-3.
3. Prado J, Borges DR. O esôfago. In: Manual de gastroenterologia. 2ª ed. São Paulo: Editora Roca: 2000, p. 67-82.
4. Mittal RK. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. In: Castell Do, Richter JE. The esophagus. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins: 1999, p. 397-407.
5. Axon A. GERD: Treat *H. pylori* or ignore it? In: Scientific Sessions Handouts. Digestive Disease Week 2003, p. 317-20.
6. Lemme EMO. Doença do refluxo gastroesofágico. *Conduas Terapêuticas em Gastro* 2003;1: 4-11.