Doença do refluxo gastroesofágico refratária

Ary Nasi

INTRODUÇÃO

Inicialmente, convém caracterizar o paciente refratário ao tratamento clínico. Os inibidores de bomba de prótons (IBP) são as drogas mais utilizadas no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Apesar de não reduzirem expressivamente o número de episódios de refluxo, propiciam mudança significativa na sua acidez. Ou seja, continua havendo refluxo, porém, os episódios passam a ser menos ácidos. Dessa forma, consegue-se reduzir bastante a ocorrência de sintomas, sobretudo das queixas dependentes da acidez do material refluído¹.

Estima-se que 20 a 40% dos pacientes com sintomas de DRGE não respondem bem ao tratamento com IBP². Há vários fatores envolvidos na refratariedade. Classicamente, considera-se que há influência do tipo da DRGE. Várias publicações referem maior refratariedade na forma não erosiva da doença em comparação com a erosiva. Contudo, estudos recentes, com melhor caracterização do refluxo, apontam taxas de refratariedade semelhantes, aproximadamente de 20%, nas formas erosiva e não erosiva da doença³. Dentre as formas erosivas, salienta-se que a ocorrência de refratariedade é diretamente proporcional ao grau de esofagite. Ou seja, é maior nas formas mais intensas. Do ponto de vista prático, considera-se que há refratariedade ao IBP quando o paciente persiste com sintomas durante o tratamento.

CAUSAS DE REFRATARIEDADE

Há várias causas de refratariedade ao IBP, dentre elas destacam-se: uso inadequado da droga, supressão ácida inadequada, sintomas decorrentes de refluxo “não ácido”, pirose funcional e diagnóstico equivocado da DRGE.

Uso inadequado da droga

Em casos de refratariedade, o primeiro passo é conferir se o paciente está usando o IBP prescrito de modo correto. Estudo recente⁴, avaliando o grau de adesão ao tratamento em 240 pacientes com DRGE, aponta baixa adesão em 114 (47,5%). Salienta-se que 129 (53,8%) não usavam o medicamento adequadamente por esquecimento, 124 (51,7%) alteraram o horário de uso, 72 (30%) pararam de usar assim que melhoraram e apenas 17 (7,1%) interromperam por intolerância ao fármaco. Dessa forma, antes de mais nada, é importante conferir se efetivamente o paciente está usando o IBP prescrito de modo adequado. Convém destacar ainda que muitas vezes o próprio médico prescreve o IBP de modo errado.

Supressão ácida inadequada

Cerca de 10 a 15% dos pacientes refratários ao IBP apresentam sintomas decorrentes de refluxos ácidos que não foram adequadamente bloqueados pela droga em uso. Nesses casos, pode-se aumentar a dose do IBP em uso ou trocar o tipo de IBP. Na prática, inicialmente, eleva-se a dose e reserva-se a troca de IBP para os casos que não responderem bem a essa medida inicial.

Sintomas decorrentes de refluxo “não ácido”

Cerca de 30 a 40% dos pacientes refratários apresentam sintomas decorrentes de refluxos “não ácidos”. Nesses casos, seria útil contar com drogas que pudessem, efetivamente, reduzir a ocorrência de refluxo, e não simplesmente, como fazem os IBP, reduzir sua acidez. O baclofeno (agonista GABA B) se enquadra nessa categoria de drogas: moduladores da ação do esfíncter inferior do esôfago (EIE). Sabe-se que os relaxamentos transitórios do EIE representam o principal mecanismo favorecedor de refluxo. Essas drogas têm a ação de reduzir a ocorrência desse tipo de relaxamento esfíncteriano e, conseqüentemente, diminuem a ocorrência de refluxo de modo efetivo⁵. Contudo, pelo grande número de efeitos colaterais que usualmente determinam, têm uso clínico bastante restrito. Espera-se que no futuro possa haver novas drogas com a mesma

ação sem efeitos colaterais expressivos. Pacientes muito bem selecionados, com sintomas decorrentes de refluxo “não ácido”, podem ser bons candidatos ao tratamento cirúrgico do refluxo.

Pirose funcional

Pacientes que apresentam pirose mas não apresentam refluxo patológico à monitorização do refluxo pelo método mais abrangente de análise (impedância-pHmetria) e que não apresentam relação temporal entre a queixa (pirose) e o refluxo são caracterizados como portadores de pirose funcional e merecem abordagem específica.

Diagnóstico equivocado da DRGE

Apesar de apresentado em último lugar, representa causa frequente de insucesso do tratamento clínico. Um dos passos iniciais na análise da refratariedade é avaliar se, efetivamente, há DRGE comprovada. Pacientes com outras afecções como esofagite eosinofílica e até megaesôfago podem ser equivocadamente caracterizados como tendo DRGE. Nesses casos, o problema não é o tratamento, mas, sim, o diagnóstico.

COMO AVALIAR PACIENTES COM SINTOMAS REFRATÁRIOS AO TRATAMENTO CLÍNICO?

Apresenta-se na sequência a conduta que se tem adotado e recomendado nesses casos. Inicialmente, conferimos se o diagnóstico da DRGE é correto, avaliando e interpretando cuidadosamente as queixas clínicas e revendo os resultados dos exames realizados (endoscopia digestiva alta e monitorização prolongada do refluxo: pHmetria ou impedância-pHmetria esofágica). Se o diagnóstico da DRGE for confirmado, busca-se entender a causa do insucesso do tratamento. Conforme já destacado, é de fundamental importância avaliar se o IBP prescrito está sendo utilizado de modo adequado. Se sim, o próximo passo é realizar impedância-pHmetria esofágica na vigência do IBP em uso. Com isso, pode-se avaliar se há refluxo ácido não bloqueado, se os sintomas são decorrentes de refluxo “não ácido” ou se os sintomas não são relacionados com refluxo (ácido e “não ácido”).

Estudos recentes, em adultos e crianças, sugerem que a impedância-pHmetria representa o novo padrão-ouro para o diagnóstico do refluxo gastroesofágico. Tutuian e Castell⁶ afirmam que a presença e a ascensão proximal dos episódios de refluxo “não ácido” podem ser adequadamente analisadas pelo

método. A impedância-pHmetria melhora a detecção e a caracterização do refluxo gastroesofágico, permitindo correlação com sintomas mais precisa, à medida que pode correlacionar refluxo “não ácido” com a presença de sintomas. Mainie et al.⁷, estudando pacientes que permanecem sintomáticos apesar do uso de antissecretores, por meio de impedância-pHmetria, observaram que 11% deles apresentavam sintomas relacionados com refluxo ácido. Contudo, 37% apresentavam sintomas relacionados com refluxo “não ácido”. Os autores descrevem que nos 52% restantes os sintomas não foram relacionados com refluxo.

A impedância-pHmetria tem se mostrado útil para auxiliar na indicação cirúrgica de alguns pacientes com DRGE. Torquati et al.⁸ avaliaram 13 pacientes com sintomas persistentes apesar do uso de IBP em dose dupla. Destes, sete tiveram índice de sintoma positivo — um deles para refluxo ácido e seis para refluxo “não ácido”. Isso significa que a maioria (6/7) dos pacientes tinha sintomas persistentes em decorrência de refluxo “não ácido”, ou seja, não detectados por pHmetria e nem bloqueados adequadamente por IBP. Dez pacientes que foram submetidos à funduplicatura de Nissen foram reavaliados no pós-operatório, observando-se supressão do refluxo (ácido e “não ácido”). Isso indica que, diferentemente do tratamento com IBP, o tratamento cirúrgico elimina também o refluxo “não ácido”.

Convém salientar que há pacientes com sintomas típicos que respondem aos IBP, porém, que não têm DRGE. A cirurgia antirrefluxo não deve ser indicada nesse grupo de pacientes. Em função disso, sugere-se que a monitorização prolongada de refluxo deva ser incluída na investigação pré-operatória da DRGE⁹⁻¹¹.

QUAL CONDUTA?

Quando se identifica a presença de refluxo “não ácido” como causa da refratariedade, conta-se com a opção farmacológica dos agonistas GABA B, como o baclofeno. Essas substâncias, reduzindo o relaxamento transitório, efetivamente, reduzem o número de episódios de refluxo. Contudo, conforme já salientado, produzem efeitos colaterais que restringem seu uso. Na tentativa de redução dos efeitos colaterais, foram desenvolvidos compostos análogos: arbaclofeno, placarbil e lesogaberan. Entretanto, essas substâncias têm tido baixa eficácia clínica.

Os demais componentes do refluxo, ou seja, seu conteúdo de pepsina e ácidos biliares têm grande importância. O uso de alginatos foi retomado após demonstração de sua ação na bolsa ácida e na remoção de pepsina e ácidos biliares do material refluído¹².

Convém salientar que muitos pacientes com tosse refratária aos IBP não têm DRGE, mas, sim, neuropatia sensitiva¹³. Esses pacientes se beneficiam com o uso de neuromoduladores como a gabapentina¹⁴.

Vários trabalhos mostram que pacientes refratários aos IBP podem se beneficiar da cirurgia antirrefluxo, desde que apropriadamente avaliados com impedâncio-pHmetria^{15,16}. Portanto, a ausência de resposta favorável ao IBP não deve contraindicar o tratamento cirúrgico do refluxo.

Um aspecto final que merece ser ressaltado, em relação ao tratamento cirúrgico, é que mais de 50% dos pacientes pode voltar a fazer uso de IBP, 10 a 15 anos após a cirurgia¹⁷. Essa possibilidade deve ser explicada ao paciente, sobretudo para aqueles que optam pela cirurgia para evitar o uso prolongado e continuado da droga.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nasi A, Moraes-Filho JPP, Cecconello I. Doença do refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(4):334-41.
2. Becker V, Bajbouj M, Waller K, et al. Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors: a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1355-60.
3. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJPM, Bredenoord AJ. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:747-50.
4. Dal-Paz K, Moraes-Filho J P, Navarro-Rodriguez T, et al. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Diseases Esophagus.* 2012;25(2):107-13.
5. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:243-51.
6. Tutuian R, Castell DO. Use of multichannel intraluminal impedance to document proximal esophageal and pharyngeal nonacid reflux episodes. *Am J Med.* 2003;115(3A):119S-123S.
7. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006;55:1398-402.
8. Torquati A, Lutfi R, et al. Laparoscopic fundoplication: is it worthwhile in patients with persistent GERD symptoms despite PPI therapy? *Gastroenterology.* 2004;126(suppl 2):A330.
9. Bortoli N, Martinucci I, et al. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:28-35.
10. Jobe BA, Richter JE, et al. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg.* 2013;217:586-97.
11. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308-28.
12. Strugala V, Avis J, et al. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids-key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastroesophageal reflux disease? *J Pharmacy Pharmacol.* 2009;61:1021-8.

13. Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: evidence from a reinterpretation of cough triggers. *J Voice*. 2011;25:596-601.
14. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1583-9.
15. Hamdy E, Nakeeb AE, et al. Outcome of laparoscopic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease in non-responders to proton pump inhibitors. *J Gastrointest Surg*. 2014;18:1557-62.
16. Hoppo T, Komatsu Y, Jobe BA. Antireflux surgery in patients with chronic cough and abnormal proximal exposure as measured by hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance. *JAMA Surg*. 2013;148:608-16.
17. Lodrup A, Pottegard A, et al. Use of proton pump inhibitors after antireflux surgery: a nationwide register-based follow up study. *Gut*. 2014;63:1544-9.