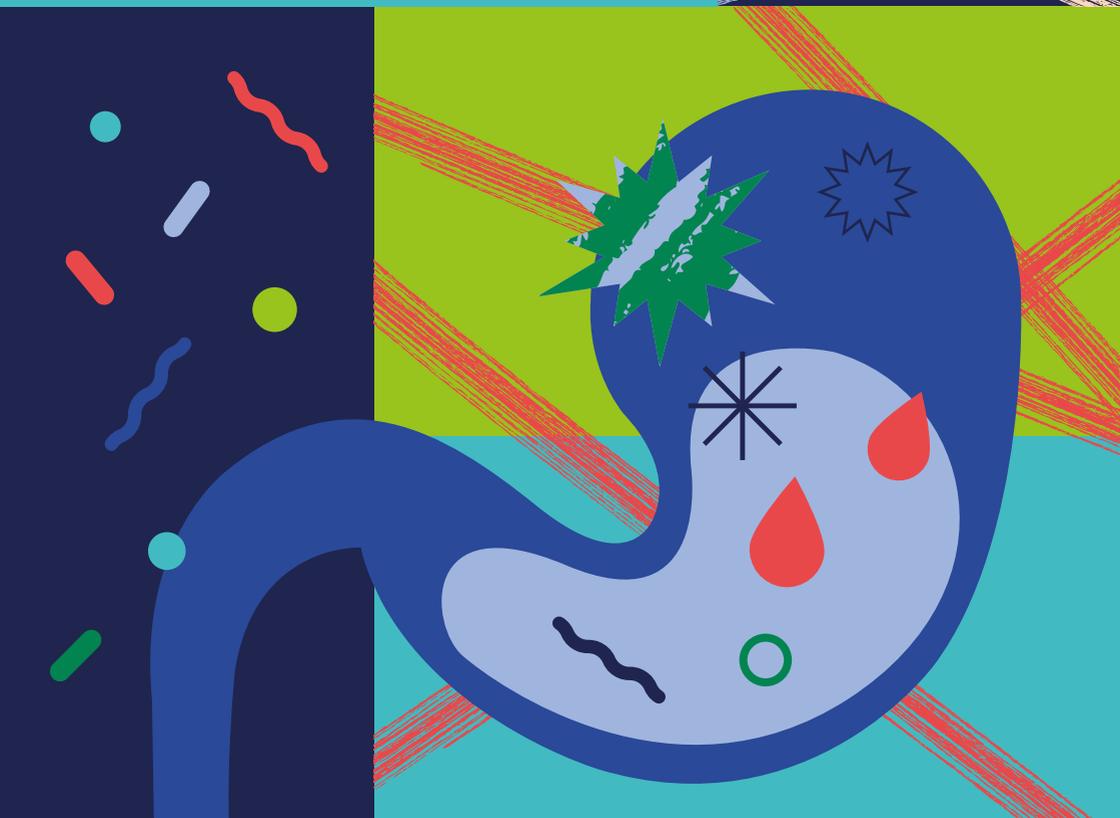


Doença do Refluxo Gastroesofágico

DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA



Propriedade:

Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia

Edição:

Edições Sociedade Portuguesa Gastreenterologia

Coleção do Diagnóstico à Terapêutica:

1 - Síndrome do Intestino Irritável

2 - Dispepsia

3 - Doença Diverticular

Atlas da Motilidade Digestiva

Ultrassonografia Clínica para Gastreenterologistas

Paginação:

LPM

Comunicação
& Relações Públicas

Organização:

Ana Laranjo

António Oliveira

Armando Peixoto

Eduardo Pereira

Mónica Velosa

Proibida a reprodução total ou parcial sem autorização prévia
da Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia

NOVEMBRO 2024

4

Doença do Refluxo Gastroesofágico

DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA



Agradecimentos

Aos internos de Gastreenterologia, pelo tempo dedicado
à Neurogastreenterologia na redacção dos capítulos deste livro.



Índice

	Prefácio	8
	Capítulo 1 Definição, epidemiologia e fisiopatologia	12
	Capítulo 2 Manifestações Clínicas e Diagnóstico Diferencial	28
	Capítulo 3 Diagnóstico	42
	Capítulo 4 Terapêutica Médica	60
	Capítulo 5 Tratamento da Pirose Funcional	70
	Capítulo 6 Terapêutica Endoscópica	80
	Capítulo 7 Terapêutica Cirúrgica	96
	Capítulo 8 Doença de Refluxo Refratária e Populações Especiais	114

Prefácio

Autor

Eduardo Pereira
Presidente do NMD



Prefácio

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é um transtorno comum, de elevada prevalência, cuja incidência tem vindo a aumentar. Os seus sintomas interferem na qualidade de vida dos pacientes e associam-se em diferentes fenótipos, resultantes da integração de fatores estruturais e funcionais, o que exige uma abordagem personalizada. A natureza complexa e multifatorial da DRGE sublinha a necessidade de uma constante actualização sobre o tema, o que é possível graças ao desejado e disponível contributo dos internos de Gastrenterologia que, mais uma vez, responderam à iniciativa do Núcleo de Neurogastrenterologia e Motilidade Digestiva: desafio lançado na última edição do curso “24H de Neurogastrenterologia”.

A reunião de consenso de Montreal definiu a DRGE como uma condição que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo gástrico para o esófago provoca sintomas e/ou complicações com impacto no bem-estar. A fisiopatologia da DRGE é multifatorial: - os sintomas podem resultar de mecanismos diferentes, tais como a motilidade gástrica, a barreira anti-refluxo, as características do conteúdo refluído, os mecanismos de clearance esofágica, a integridade da mucosa e a percepção dos sintomas. (Capítulo 1)

A azia e a regurgitação são consideradas sintomas clássicos da DRGE, mas podem existir várias manifestações atípicas e extraesofágicas, tais como laríngeas, orofaríngeas, pulmonares, cardíacas, relacionadas com o sono, e abdominais. Existem três apresentações fenotípicas da DRGE, sendo a mais comum a doença de refluxo não erosiva (DRNE), que representa 60–70% dos pacientes. Os restantes 30% manifestam-se na forma de esofagite erosiva (EE) e entre 6–8% apresentam esófago de Barrett (EB) na população ocidental. A DRNE é definida pelo Consenso de Montreal como a presença de sintomas de refluxo associados a desconforto, na ausência de lesões endoscópicas na mucosa do esófago. (Capítulo 2)

Na prática clínica, o diagnóstico da DRGE é frequentemente estabelecido com base na resposta ao tratamento anti-refluxo. No entanto, um

diagnóstico mais preciso requer uma endoscopia alta, monitorização do refluxo com pHmetria, incluindo a impedância e a manometria esofágica de alta resolução. Outras técnicas e novos parâmetros nos testes de refluxo ajudam a caracterizar melhor esta entidade. (Capítulo 3)

O tratamento da DRGE inclui uma combinação de modificações no estilo de vida, intervenções farmacológicas, endoscópicas ou cirúrgicas. As modificações no estilo de vida são frequentemente recomendadas como uma abordagem terapêutica inicial para pacientes com sintomas leves ou como um complemento de outras modalidades terapêuticas em casos de sintomas moderados a graves. Dados disponíveis apoiam a eficácia dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) e dos antagonistas H2 no tratamento de pacientes com DRGE, tanto em distúrbios esofágicos como nos extraesofágicos. Os recentes bloqueadores de ácido competitivo de potássio (P-CABs), como o vonoprazan, ainda pouco disponíveis, têm início de ação rápido, uma meia-vida prolongada e um efeito inibitório da secreção ácida mais intenso quando comparados aos IBPs. (Capítulo 4)

A hipersensibilidade ao refluxo e a pirose funcional não fazem parte do espectro da DRGE e pertencem à classe dos distúrbios da interação intestino-cérebro. No entanto, a azia é um sintoma primário destes distúrbios, assim como de todos os fenótipos da DRGE. Estes dois distúrbios são muito comuns e representam cerca de um terço dos pacientes que apresentam azia e metade daqueles com azia e endoscopia normal. A hipervigilância esofágica é um fenómeno que compreende processos cognitivos e afetivos, como a atenção específica às sensações esofágicas, o aumento da ansiedade em relação aos sintomas e à dor esperada, bem como a pensamentos catastróficos sobre as consequências dos sintomas. (Capítulo 5)

Atualmente, existem nove métodos de tratamento endoscópico da DRGE: a radiofrequência utilizando do sistema Stretta é um deles. (Capítulo 6)

A cirurgia anti-refluxo é uma opção terapêutica para pacientes com DRGE que consideram a terapia medicamentosa insatisfatória ou indesejável, seja de natureza ácida ou alcalina, desde que devidamente

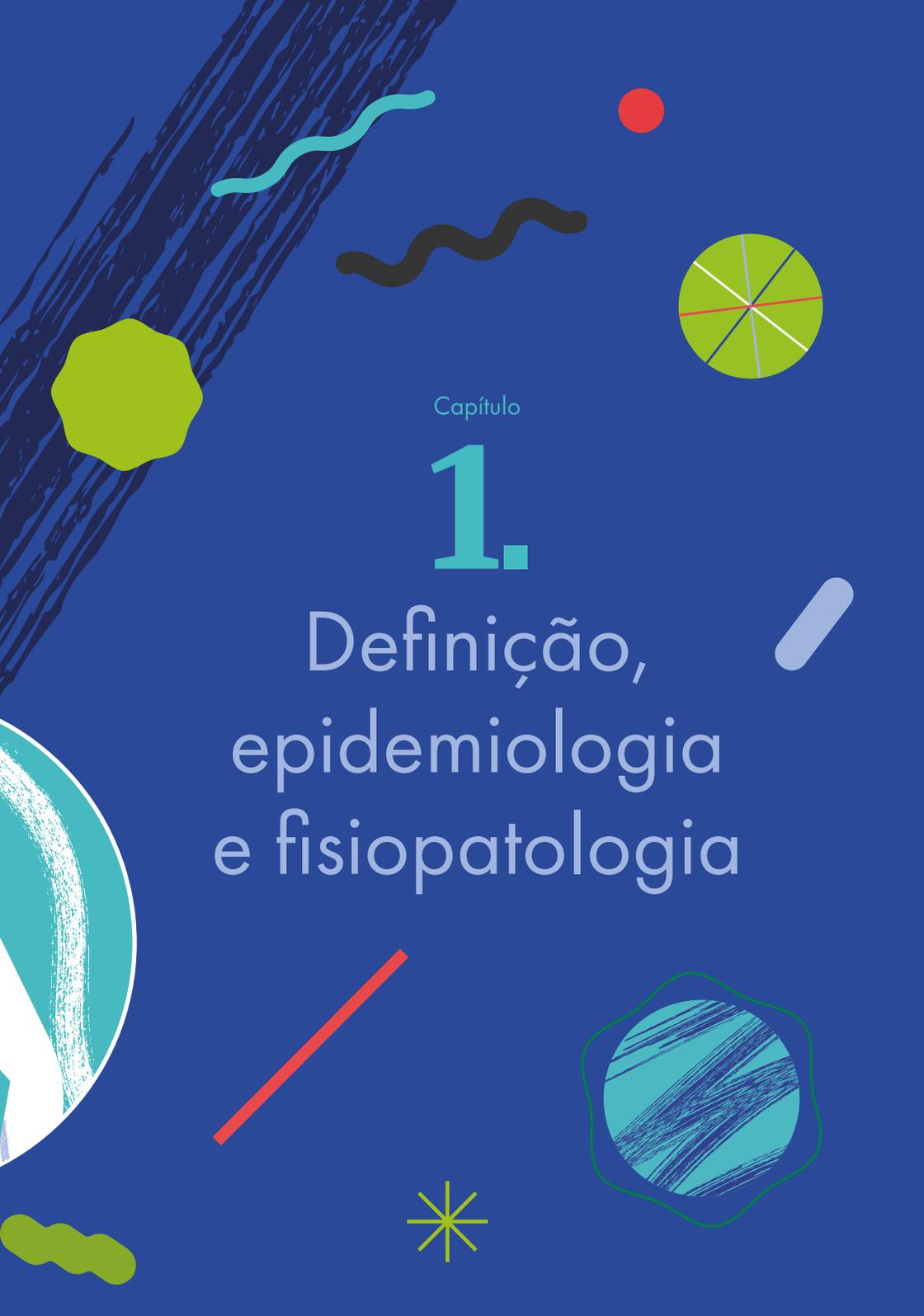
avaliados previamente. As opções cirúrgicas mais utilizadas são: a funduplicatura nas suas várias modalidades, o aumento do esfíncter magnético (LINX) e o bypass gástrico em Y de Roux para pacientes com obesidade mórbida e DRGE. (Capítulo 7)

Na DRGE refratária, deve-se tentar a otimização do tratamento com inibidores da bomba de prótons antes de uma série de testes diagnósticos para avaliar o fenótipo do paciente. Para estes pacientes propõe-se uma abordagem terapêutica o mais personalizada possível. Em crianças, o diagnóstico da DRGE baseia-se principalmente na história clínica e no exame físico, e o tratamento varia conforme a idade. (Capítulo 8)

Que este documento vos seja útil!

Eduardo Pereira
Presidente do NMD





Capítulo

1.

Definição, epidemiologia e fisiopatologia

Capítulo

1.

Definição, epidemiologia e fisiopatologia

Autores

Francisco Vara Luiz
Carolina Palma
Ana Pascoal
Cláudia Afonso
Pedro Barros Santos





Definição

O refluxo gastroesofágico (RGE) constitui um processo fisiológico resultando na passagem retrógrada do conteúdo gástrico para o esôfago. Este processo ocorre tipicamente no período pós-prandial, é autolimitado, assintomático e raramente ocorre durante o sono. Em contraste, na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) o refluxo é considerado patológico, sendo uma entidade que inclui as manifestações clínicas da doença acompanhado de lesões ou complicações da mucosa associadas ao RGE. Afeta os indivíduos com alteração significativa da qualidade de vida em consequência do refluxo (ressaltando, contudo, que nem todos os sintomas poderão ser diretamente associados à DRGE, nomeadamente na ausência de sintomas típicos da doença). Objetivamente, a DRGE pode ser caracterizada com base em lesões da mucosa observadas em endoscopia digestiva alta (EDA) e/ou evidência de exposição anormal de conteúdo gástrico no esôfago em estudos funcionais do esôfago.

A DRGE pode ser dividida em síndromes esofágicas e síndromes não esofágicas, de acordo com a classificação de Montreal.

Agregando os dados da história clínica e da avaliação endoscópica da mucosa, a DRGE pode ser classificada em:

- Esofagite erosiva: lesões visíveis na mucosa, com ou sem sintomas da DRGE;
- DRGE não erosiva: sintomas presentes, mas sem evidência de alterações da mucosa.

Doença do refluxo gastroesofágico – classificação de <i>Montreal</i>			
Síndromes esofágicas		Síndromes extra-esofágicas	
Síndromes sintomáticas	Síndromes com lesão da mucosa	Síndromes associadas ao refluxo	Associações propostas
1. Síndrome típica do refluxo 2. Dor torácica associada ao refluxo	1. Esofagite 2. Estenose péptica 3. Esófago de Barrett 4. Adenocarcinoma	1. Tosse crónica 2. Laringite 3. Asma 4. Erosões dentárias	1. Faringite 2. Sinusite 3. Fibrose pulmonar idiopática 4. Otite média recorrente

TABELA 1 - Doença do refluxo gastroesofágico – classificação de *Montreal*.

Epidemiologia

A DRGE é uma das doenças crónicas mais comuns do tubo digestivo, constituindo motivo de consulta frequente tanto a nível dos cuidados de saúde primários, como dos cuidados de saúde hospitalares. A sua prevalência no mundo ocidental cifra-se nos 10-20%, em contraste com grande parte do continente asiático, que engloba menos de 5% da população.

Com base em estudos populacionais a prevalência da esofagite erosiva varia entre 6,4% (China) e 15,5% (Suécia) independentemente da sintomatologia. A frequência de estenoses pépticas com necessidade de dilatação endoscópica decresceu consideravelmente de 16% em 1992 para apenas 8% em 2000, fenómeno provavelmente relacionado com a utilização crescente de inibidores da bomba de protões.

Dado o carácter recidivante da doença, a incidência é difícil de avaliar, sendo nos países ocidentais cerca de 0,5%/ano.

As limitações na realização de estudos epidemiológicos incluem a variabilidade dos critérios clínicos para definir a doença (na maioria das vezes,



apenas são tidos em conta os sintomas típicos da doença, como pirose e/ou regurgitação), resultando numa subavaliação da verdadeira prevalência da doença. Mais ainda, muitos indivíduos com DRGE, incluindo doentes com esófago de Barrett, podem não ter quaisquer manifestações clínicas da doença, dificultando a real quantificação de indivíduos afetados.

A variabilidade geográfica acima descrita encontra-se relacionada com fatores de risco genéticos, comportamentais e demográficos. Relativamente aos primeiros: foram identificados *clusters* familiares da doença e suas complicações. Os mecanismos genéticos não se encontram bem elucidados, podendo estar relacionados com perturbações do músculo liso associados à hérnia do hiato, hipotonia do esfíncter esofágico inferior (EEI) e dismotilidade esofágica. No que toca aos fatores demográficos, a idade surge inconsistentemente associada a um aumento dos sintomas na DRGE, contudo a sua associação com complicações da DRGE encontra-se bem estabelecida. Estima-se que em algumas regiões doentes do sexo feminino com DRGE reportem mais sintomas relacionados com a doença, contrastando com a frequência das complicações, mais comuns no sexo masculino. Nos Estados Unidos da América a prevalência é similar entre diferentes etnias, salientando-se, contudo, que o risco de esofagite erosiva, esófago de Barrett e adenocarcinoma é superior em caucasianos. Relativamente a fatores comportamentais, o aumento da prevalência da DRGE em países ocidentais explica-se por dois grandes motivos: a epidemia da obesidade e o decréscimo da prevalência da gastrite associada ao *Helicobacter pylori*. Em relação à primeira, múltiplos mecanismos explicam a associação com DRGE, nomeadamente devido ao aumento da pressão intragástrica e à produção de citocinas pro-inflamatórias, com modulação negativa no EEI. Em relação à infeção por *Helicobacter pylori*, estima-se que a atrofia gástrica induzida pela bactéria constitua um fator protetor, com associação inversa com esofagite erosiva, esófago de Barrett e adenocarcinoma do esófago.

Fatores de risco cuja evidência como fator causal para a DRGE é frágil incluem o consumo de tabaco e álcool, com associação apenas ligeira em ambos. O consumo de tabaco constitui, no entanto, fator de risco para o desenvolvimento de esofagite erosiva e adenocarcinoma.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DRGE é multifatorial, resultando da falência de mecanismos protetores do esôfago, como as barreiras anti-refluxo e a remoção do ácido esofágico, e da ação de mecanismos de lesão, como a acidez gástrica.

Barreiras anti-refluxo

As barreiras anti-refluxo incluem o EEI e a sua localização na cavidade abdominal, o diafragma crural, os ligamentos freno-esofágicos e ainda o ângulo agudo de His.

O EEI consiste nos 3-4 cm mais distais do esôfago, ao nível da junção esôfago-gástrica (JEG), e é constituído por fibras de músculo liso que, em repouso, se encontram tonicamente contraídas, com pressões variáveis entre os 10-30 mmHg (sendo que pressões entre 5-10 mmHg seriam já suficientes para impedir refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago). O seu tônus é modulado por vários fatores hormonais, dietéticos (a título de exemplo, alimentos ricos em gordura promovem o relaxamento, enquanto alimentos ricos em proteínas levam a um aumento da sua contração) e alguns fármacos. O EEI é envolvido pelos pilares do diafragma crural ao nível do hiato esofágico, atuando estes como esfíncter extrínseco, e está ancorado ao diafragma pelos ligamentos freno-esofágicos. A sua porção mais distal encontra-se já na cavidade abdominal, sujeita às variações da pressão intra-abdominal, sendo o diafragma uma barreira importantíssima face a aumentos súbitos desta pressão, como acontece com a tosse, esternutos ou manobras de valsalva.

O esôfago continua-se com o estômago, formando um ângulo agudo com o fundo gástrico, o ângulo de His. Estudos em cadáveres mostraram que este ângulo se assemelha a uma válvula de retenção (permitindo um fluxo unidirecional do bolo alimentar), embora o seu contributo real para a junção esofagogástrica permaneça por determinar. Estas barreiras, em condições fisiológicas, criam uma zona de elevada pressão ao nível da JEG, que se sobrepõe à pressão intra-gástrica em repouso e impede o refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago.

O refluxo pode ocorrer através de vários mecanismos: relaxamentos espontâneos transitórios do EEI, relaxamentos induzidos pela deglutição, hipo-



tonia do EEI, ou relaxamentos induzidos pelo esforço durante períodos de hipotonia do EEI.

Os relaxamentos espontâneos transitórios do EEI são o mecanismo mais frequentemente envolvido no refluxo, tanto em indivíduos saudáveis quanto em doentes com DRGE (principalmente na DRGE ligeira). O principal estímulo para a sua ocorrência é a distensão da parede gástrica por alimentos ou gás, pelo que são mais frequentes nas primeiras 2 horas após uma refeição. São acompanhados de encurtamento do esófago e inibição do diafragma crural, sendo esta última uma etapa fundamental para a ocorrência de refluxo, e persistem por mais tempo quando comparados com os relaxamentos induzidos pela deglutição (>10 segundos). Em indivíduos saudáveis, apenas 30% destes relaxamentos cursam com refluxo de ácido gástrico, *versus* 65% dos relaxamentos transitórios em doentes com DRGE.

Nos doentes com DRGE severa ou que apresentem hérnia do hiato, o refluxo ocorre mais frequentemente relacionado com outros mecanismos, nomeadamente relaxamentos induzidos pela deglutição ou hipotonia do EEI.

Os relaxamentos induzidos pela deglutição contabilizam apenas 5% a 10% de todos os episódios de refluxo, estando principalmente relacionados com uma peristalse imperfeita ou incompleta, uma vez que em condições normais este tipo de relaxamentos não cursa com RGE.

Já a hipotonia do EEI pode condicionar RGE em duas circunstâncias diferentes: refluxo livre ou relacionado com o esforço. Quando a pressão do EEI é muito reduzida ou mesmo nula, como em doentes submetidos a miotomias ou com esclerodermia avançada, ocorre o chamado refluxo livre, sendo este um mecanismo muito raro de RGE, cursando frequentemente com esofagite severa. Por outro lado, se a pressão do EEI já estiver reduzida (< 10 mm Hg), esta pode ser ultrapassada pelo aumento de pressão intra-abdominal que decorre de fenómenos de esforço (ex. tosse).

Em suma, a integridade funcional da JEG depende simultaneamente do EEI e do diafragma crural (esfíncter externo). Para a ocorrência de refluxo através de uma JEG funcional, é necessário que ambos falhem, como acontece nos relaxamentos espontâneos transitórios do EEI. Na presença de hérnia do hiato, o esfíncter externo encontra-se comprometido, pelo que

o relaxamento isolado do EEI (relaxamentos induzidos pela deglutição, refluxo livre ou com o esforço) condiciona RGE.

Hérnia do hiato

Embora seja um achado comum em doentes assintomáticos, desempenha um papel importante na fisiopatologia da DRGE uma vez que prejudica a função do EEI, especialmente se apresentar grandes dimensões (> 3 cm) e for irreduzível. Está presente em cerca de 54% a 94% dos doentes com esofagite de refluxo, uma percentagem muito superior à dos indivíduos saudáveis. Em doentes com sintomas de refluxo, a presença de hérnia do hiato confere um risco significativamente superior de desenvolvimento de esofagite erosiva.

A existência de hérnia do hiato promove o RGE através de vários mecanismos: diminui a pressão basal do EEI ao deslocá-lo do hiato diafragmático para o espaço torácico; elimina o aumento da pressão do EEI que ocorre com o esforço e aumenta a frequência dos relaxamentos espontâneos transitórios; para além destes, a dimensão do *acid pocket* é maior nos doentes com hérnia do hiato.

Clearance de ácido esofágico

Dentro dos importantes fatores determinantes de lesão esofágica, encontram-se o pH intragástrico, o tempo de contacto entre a mucosa esofágica e o conteúdo gástrico. O grau de lesão da mucosa será maior se o pH do conteúdo gástrico for <2 e/ou se contiver pepsina. Os ácidos biliares desempenham também um papel importante no desenvolvimento de esofagite, embora menos relevante, mais comum em doentes com refluxo duodenogástrico submetidos a cirurgia gástrica.

Após um episódio de RGE, a clearance de ácido esofágico começa com o esvaziamento do conteúdo gástrico por peristalse esofágica e é completada com ajuda de saliva rica em bicarbonato com pH 7.8-8.0 (*dry swallow*) que remove o ácido residual (figura 1). O prolongamento do tempo de clearance do ácido esofágico (período de tempo em que pH esofágico <4) foi observado em praticamente metade dos pacientes com esofagite. As principais causas são a disfunção de esvaziamento esofágico (peristalse ou re-refluxo) e a disfunção salivar.



Disfunção da clearance esofágica

A motilidade esofágica ineficaz pode-se manifestar através de contrações peristálticas ineficazes. Esta disfunção é agravada pelo aumento da gravidade da esofagite. Quando se torna crônica, com associação a fibrose, torna-se irreversível.

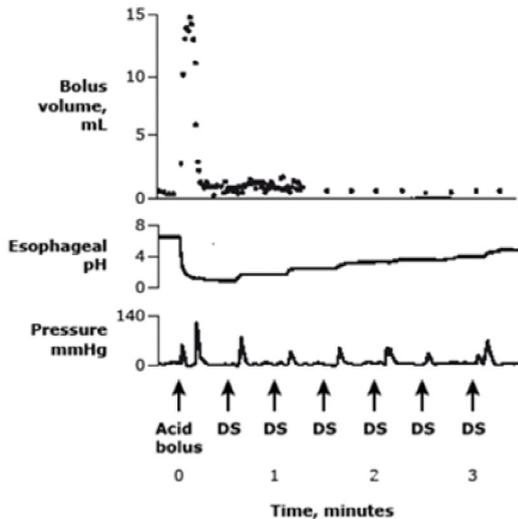


FIGURA 1 - Relação entre a clearance esofágica, atividade motora e esvaziamento de conteúdo gástrico. DS - dry swallow.

Adaptado de: Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, et al. *Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus*, *N Engl J Med*. 1984;310(5):284.

O re-refluxo ou fluxo retrógrado de bolus está associado maioritariamente a hérnias do hiato, afetando a passagem do bolus para o estômago, prolongando assim o processo de clearance esofágica. Este potencial pode ser agravado pela existência da *acid pocket*, que é, então, a camada de ácido gástrico que se deposita por cima do bolo alimentar ao nível do cárdia, e que, não sendo neutralizada pelos alimentos no estômago, atua como um vestíbulo permanente para este conteúdo extremamente ácido nos primeiros 15 minutos de ingestão alimentar, promovendo o seu refluxo para o esófago durante os relaxamentos do EEI. A sua existência explica a alta propensão para desenvolvimento de erosões no esófago distal e, conseqüentemente, metaplasia.

Disfunção salivar

Aproximadamente 7 ml de saliva (produzida à velocidade de 0.5 ml/min) irá neutralizar 1 ml de ácido, podendo atribuir-se 50% dessa capacidade à presença de bicarbonato. Durante o sono, há uma diminuição da salivação, que poderá explicar a correlação entre episódios de refluxo durante o sono ou imediatamente antes deste, com o aumento marcado do tempo de *clearance* esofágica. Os fumadores, devido às propriedades anticolinérgicas da nicotina, sofrem de hipossalivação, prolongando, desta forma, o tempo de clearance esofágica em aproximadamente 50%.

Sensibilidade e hipersensibilidade esofágica

Estima-se que a experiência sintomática será mediada pela estimulação das terminações nervosas dos nervos aferentes da mucosa esofágica, cuja localização difere ao longo da extensão do esôfago. No esôfago distal, as terminações nervosas encontram-se numa região profunda do epitélio, enquanto no esôfago proximal estas encontram-se perto da superfície da mucosa, explicando assim a elevada sensibilidade do esôfago proximal ao refluxo. Na DRGE não erosiva, a inervação da mucosa esofágica tem tendência a ser mais superficial do que a maioria da população, explicando assim um possível mecanismo de hipersensibilidade esofágica. A percepção de dor, nestes doentes, parece resultar da expressão de canais ácido-sensíveis (transient receptor potencial vanilloid type-1, TRPV1) nas células esofágicas epiteliais. O TRPV1 participa nas vias nociceptivas e é ativado pelo ácido, explicando assim a existência de sintomatologia sem afeção do epitélio esofágico. Isto levantou a hipótese do uso de antagonistas tópicos destes canais iónicos como armas terapêuticas.

Os mecanismos acima descritos mostram a substancial variabilidade, tanto no tipo como na gravidade de sintomas dos doentes com DRGE, assim como a pouca correlação entre a sintomatologia e o dano esofágico objetivado. A figura 2 esquematiza a fisiopatologia da DRGE.

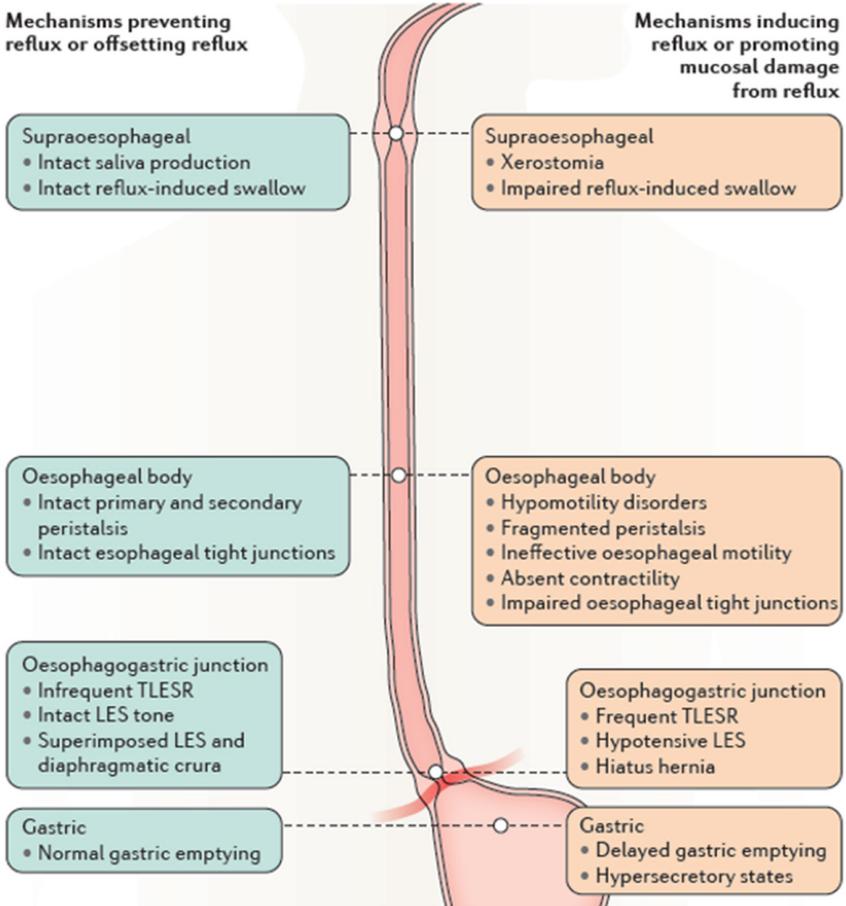


FIGURA 2 - Mecanismos protetores e de lesão da mucosa na doença do refluxo gastroesofágico. LES - lower oesophageal sphincter; TLESR - transient lower oesophageal sphincter relaxation. Adaptado de: Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, et al; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov;14(11):665-676.

Bibliografia

1. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (ed). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 11th ed. Elsevier, Philadelphia, PA; 2020.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900
3. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024 Jan 5;73(2):361-371.
4. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56.
5. Diagnóstico e tratamento da doença de refluxo gastroesofágico no adulto. Norma 019/2027. Direção-Geral da Saúde.
6. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710.
7. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871–80.
8. Dent J, Becher A, Sung J, et al. Systematic review: patterns of reflux induced symptoms and esophageal endoscopic findings in largescale surveys. *Clin Gastro and Hepatology* 2012;10:863–73.
9. Ronkainen J, Aro P, Storksrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a kalixanda study report. *Scan J Gastro* 2005;40:275–85.
10. Zou D, He J, Ma X, et al. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the systematic investigation of GI diseases in China (SILC). *Scand J Gastro* 2011;46:133–41.
11. El-Serag HB, Lou M. Temporal trends in new and recurrent oesophageal strictures in a Medicare population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1223–9.
12. Romero Y, Cameron A, Locke G, et al. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997;113:1449–56.
13. Eusebi LH, Ratnakumann R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018;67:430–40.
14. El-Serag HB, Petersen NJ, Caster J, et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004;126:1692–9.
15. Singh S, Sharma AW, Murad MH, et al. Central obesity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastro Hepatol* 2013;11:1399–412.



16. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, et al. The association between Barrett's esophagus and *H. pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012;17:163–75.
17. Fass R, Boeckxstaens GE, El-Serag H, et al. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jul 29;7(1):55.
18. Mittal RK, Liu J. Flow across the gastro-esophageal junction: lessons from the sleeve sensor on the nature of anti-reflux barrier. *Neurogastroenterol Motil*. 2005 Apr;17(2):187-90.
19. Dent J, Holloway RH, Toouli J, et al. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastrooesophageal reflux. *Gut*. 1988 Aug;29(8):1020-8.
20. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1439-46.
21. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. *Am J Physiol*. 1987 May;252(5 Pt 1):G636-41.
22. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):277-288.
23. Pandolfino JE, Shi G, Trueworthy B, et al. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes nonhernia reflux patients, hernia patients, and normal subjects. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1018-24.
24. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology*. 1987 Jan;92(1):130-5.
25. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010 Apr;59(4):441-51.
26. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, et al. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008 Aug;57(8):1056-64.
27. Savas N, Dagli U, Sahin B. The effect of hiatal hernia on gastroesophageal reflux disease and influence on proximal and distal esophageal reflux. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep;53(9):2380-6.
28. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, et al. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut*. 1999 Apr;44(4):476-82.
29. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1897.
30. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, et al. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med*. 1984;310(5):284.
31. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology*. 1988;94(1):73.

32. Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia, *Gastroenterology*. 1991;100(3):596.
33. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001 Oct;121(4):775-83.
34. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol*. 2013 Jul;108(7):1058-64. Epub 2013 Apr 30.
35. Clarke AT, Wirz AA, Manning JJ, et al. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket, *Gut*. 2008;57(3):292. Epub 2007 Feb 1.
36. Kahrilas PJ, Gupta RR. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance, *J Lab Clin Med*. 1989;114(4):431.
37. Woodland P, Aktar R, Mthunzi E, et al. Distinct afferent innervation patterns within the human proximal and distal esophageal mucosa, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(6):G525. Epub 2015 Jan 8.
38. Ustaoglu A, Sawada A, Lee C, et al. Heartburn sensation in nonerosive reflux disease: pattern of superficial sensory nerves expressing TRPV1 and epithelial cells expressing ASIC3 receptors, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(5):G804. Epub 2021 Mar 3.



The background is a dark blue color. It features several abstract shapes: a white wavy line at the top left, a light blue wavy line at the top right, a light blue irregular shape containing a green and cyan area with white brushstrokes, a light blue wavy line in the middle right, a red wavy line at the bottom, a small green circle at the bottom, and a green irregular shape at the bottom right. There are also some larger, semi-transparent shapes in shades of blue and cyan.

Capítulo

2.

Manifestações Clínicas e Diagnóstico Diferencial

Capítulo

2.

Manifestações Clínicas e Diagnóstico Diferencial

Autores

Plácido Gomes
André Ruge Gonçalves
Pedro Mesquita
Isabel Caetano
Pedro Vilela Teixeira
Diogo Simas





2.1 Manifestações clínicas

A **Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)** pode manifestar-se através de vários sintomas que podem ocorrer de forma isolada ou em combinação.

Os **sintomas clássicos da DRGE** incluem:

- **Pirose:** Tipicamente descrita como uma sensação de queimadura com origem na região abdominal ou na metade inferior do tórax com irradiação para o pescoço e faringe, mais frequentemente experienciada no período pós-prandial e exacerbada por refeições mais copiosas (outros fatores como comidas picantes, ricas em citrinos, gorduras, chocolate e álcool podem contribuir para o seu agravamento). A pirose é considerada relevante quando os sintomas ocorrem dois ou mais dias por semana, apesar da sua utilidade diagnóstica não permitir prever o grau de lesão esofágica.
- **Regurgitação:** Definida como a percepção do fluxo retrógrado do conteúdo gástrico para a cavidade oral ou hipofaringe acompanhado da sensação de sabor amargo. Os pacientes tipicamente regurgitam material ácido misturado com pequenas quantidades de alimentos não digeridos. Embora a regurgitação seja um sintoma comum da DRGE, deve ser distinguida da ruminação, um comportamento subconsciente em que o alimento parcialmente digerido é regurgitado até à boca sem esforço, podendo ser remastigado e expelido ou novamente deglutido.
- **Dor torácica:** É um sintoma que pode ser intermutável com a pirose e é tipicamente descrita como uma sensação de aperto ou ardor, localizada na região retrosternal e com irradiação para o dorso, pescoço, mandíbula ou membros superiores. A dor pode durar de minutos a horas e resolver espontaneamente ou com o uso de antiácidos. Geralmente ocorre após as refeições, pode despertar o doente durante o sono e ser exacerbada pelo stress emocional. Apesar de ser um sintoma típico de DRGE a exclusão de causa cardíaca torna-se essencial durante o estudo do doente. Importa destacar que a dor torácica apenas passou a ser considerada como sintoma típico no último consenso de Lyon (v 2.0).

Existem ainda outros sintomas denominados de **sintomas atípicos**, dada a sua sobreposição com sintomas de outras patologias, sendo por isso considerados indicadores com menor acuidade diagnóstica, implicando uma abordagem diagnóstica diferente.

- **Disfagia:** mais comum em casos de pirose de longa duração, podendo sugerir a presença de uma complicação: esofagite erosiva ou de uma estenose esofágica.
- **Odinofagia:** Um sintoma raro da DRGE, mas que, quando presente, geralmente indica a existência de uma úlcera esofágica.
- **Hipersalivação (“water brash”):** Um sintoma relativamente incomum, caracterizado pela produção excessiva de saliva, com os pacientes podendo secretar até 10 mL de saliva por minuto em resposta ao refluxo.
- **Sensação de glóbus:** Percepção quase constante de um “nó” na garganta, independentemente da deglutição, que foi associada à DRGE em alguns estudos, embora o papel do refluxo esofágico neste sintoma seja ainda incerto.
- **Náuseas:** Embora raramente relatadas na DRGE, o diagnóstico de DRGE deve ser considerado em pacientes que apresentam náuseas sem outra explicação evidente.
- **Eructações:** Tanto a eructação supragástrica (onde o ar ingerido ou injetado no esôfago não atinge o estômago antes da eructação) como a eructação gástrica (onde o ar no estômago proximal é expelido durante um relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior) podem desencadear episódios de refluxo. A eructação pode também fazer parte de síndromes comportamentais sem refluxo patológico.
- **Saciedade precoce:** Pode ser um sintoma associado a DRGE se apresentar uma boa resposta ao tratamento com IBP.

Por outro lado, o conceito de **sintomas extra-esofágicos secundários ao RGE** (incluídos nos sintomas atípicos) é complexo e frequentemente controverso, levando a desafios diagnósticos e terapêuticos. Vários sintomas extra-esofágicos têm sido associados ao refluxo, sendo a evidência que suporta relações causais limitada. As possíveis manifestações incluem tosse, rouquidão laríngea, disfonia, fibrose pulmonar, asma, erosões/cáries dentárias, doenças dos seios perinasais e do aparelho auditivo, drenagem pós-nasal e necessidade repetida de limpeza da garganta. Por fim, importa ainda sensibilizar para a importância dos sinais de alarme por forma a excluir patologia neoplásica ou complicações.



Sintomas Clássicos	Sintomas Atípicos	Manifestações Extraesofágicas	Sinais de Alarme
Pirose	Disfagia	Tosse e pieira crónica	Disfagia
Regurgitação	Odinofagia	Rouquidão laríngea	Odinofagia
Dor torácica	Hipersalivação	Disfonia	Infeções respiratórias recorrentes/aspiração
	Sensação de globus	Fibrose pulmonar	Disfonia
	Náuseas	Asma	Tosse recorrente ou persistente
	Eructações	Erosões dentárias/cáries	Hemorragia gastrointestinal (hematemeses, melenas, hematoquézias, sangue oculto nas fezes)
	Saciedade precoce	Sinusite	Náuseas e/ou vômitos frequentes ou persistentes
		Doenças do ouvido	Dor persistente
		Drenagem pós-nasal	Anemia ferropénica
		Necessidade de limpar a garganta	Perda involuntária de peso
		Despertares noturnos	Linfadenopatias ou massas
			Sintomas atípicos de início entre os 45-55 anos de idade
			História familiar de adenocarcinoma esofágico ou gástrico em familiar de primeiro grau
			Início recente de dispepsia em pacientes com 60 anos ou mais
			Anorexia

TABELA 1 - Sintomas da Doença do Refluxo Gastroesofágico

2.2 Fatores de risco

São fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas de refluxo gastroesofágico o aumento de peso, mesmo em indivíduos normoponderais, o excesso de peso corporal, particularmente a obesidade, e a gravidez (com cerca de 2/3 das grávidas a reportarem sintomas, especialmente no primeiro trimestre). O papel da dieta, hábitos alimentares e estilo de vida como fatores de risco é controverso. Existe evidência a relacionar a ingestão de bebidas gaseificadas com a sintomatologia da DRGE. Muitos estudos indicam que também os alimentos ricos em gordura, o café e o álcool podem ser fatores desencadeantes de sintomas. Os hábitos alimentares, tais como a ingestão de refeições copiosas ou imediatamente antes de deitar, a realização de atividade física pós-prandial e vigorosa e a falta de atividade física regular também podem estar correlacionados com os sintomas da DRGE. O papel do tabaco como fator de risco para a DRGE não é claro, embora, esteja associado a um aumento do risco de esofagite erosiva e de malignidade. Outras condições podem predispor a DRGE, nomeadamente esclerodermia, hérnia do hiato, síndrome de Zollinger-Ellison e após miotomia de Heller para tratamento da acalásia.

2.3 Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é essencial para distinguir esta patologia de outras doenças que apresentam sintomas semelhantes, assegurando um tratamento apropriado e eficaz.

Entre as principais patologias a serem consideradas está a **doença arterial coronária**, onde a dor torácica causada pela DRGE pode ser confundida com angina ou enfarte do miocárdio, especialmente em doentes com fatores de risco cardiovascular. A dor de origem cardíaca geralmente surge com esforço físico e melhora com repouso ou uso de nitratos, ao contrário da dor da DRGE, que frequentemente está associada à alimentação ou à posição corporal. Uma vez que a anamnese e o exame objetivo são frequentemente insuficientes na distinção entre dor torácica cardíaca de não cardíaca e perante a potencial gravidade das condições cardíacas, exames complementares, como o eletrocardiograma e a medição de marcadores de necrose miocárdica, são fundamentais para excluir eventos coronários



agudos. Para eventual exclusão de doença coronária crónica, são necessários exames adicionais, como a prova de esforço, a angio-TC coronária, a cintigrafia ou o cateterismo cardíaco. A **esofagite eosinofílica** é outra condição que deve ser considerada, particularmente em pacientes com antecedentes de doenças atópicas (rinite alérgica; asma; dermite atópica). Esta doença inflamatória do esófago provoca disfagia e dor torácica, especialmente nos jovens, sintomas semelhantes aos da DRGE. O diagnóstico é confirmado através de biópsias esofágicas, que revelam uma infiltração de eosinófilos na mucosa. Endoscopicamente achados como friabilidade da mucosa, aspeto traqueiforme, estrias longitudinais ou placas esbranquiçadas, apesar de não patognomónicos, são sugestivos. Os **distúrbios de motilidade esofágica**, como a acalasia e o espasmo esofágico distal, também podem causar dor torácica e disfagia. A diferenciação é feita principalmente através da manometria esofágica, que avalia a motilidade e as pressões no esófago. A **hipersensibilidade ao refluxo** é outra patologia que se apresenta com sintomas retroesternais, como dor torácica e pirose, mas pode ser distinguida da DRGE através da pHmetria com impedância, onde é expectável uma relação entre os sintomas e episódios de refluxo não-ácido. Em casos de **pirose funcional**, o paciente apresenta dor ou desconforto retrosternal, tipo queimadura, mas sem resposta aos inibidores da bomba de prótons (IBPs), que habitualmente aliviam os sintomas da DRGE. Para além de mimetizar os sintomas de DRGE, pode até coexistir com esta. A pHmetria é crucial para documentar a ausência de refluxo ácido patológico. A **dor torácica funcional** também é uma consideração importante, sendo caracterizada por desconforto retrosternal sem outros sintomas como pirose ou disfagia. Este diagnóstico é feito por exclusão, após descartar outras condições como esofagite eosinofílica, DRGE e distúrbios motores esofágicos. Nestes doentes é frequente a coexistência com patologias psiquiátricas. A **doença ulcerosa péptica** pode mimetizar a DRGE, causando dor epigástrica semelhante à sensação de queimadura. Contudo, os sintomas são tipicamente referidos à região epigástrica, sendo confirmados por endoscopia digestiva alta. Outro diagnóstico diferencial é a **dispepsia funcional**, que pode coexistir com a DRGE. Manifesta-se com dor epigástrica ou sensação de queimadura, frequentemente confundida

com DRGE. Contudo, os sintomas concentram-se mais na região epigástrica do que na retrosternal. A **hérnia do hiato** é uma condição comum que muitas vezes coexiste com a DRGE. No entanto, nem todos os pacientes com hérnia do hiato desenvolvem DRGE, sendo essencial diferenciá-las para um tratamento adequado. A **esofagite medicamentosa** pode provocar sintomas semelhantes aos da DRGE, como dor torácica retrosternal, odinofagia, pirose e disfagia. Esta condição ocorre, geralmente, devido à ingestão inadequada de medicamentos como antibióticos (doxiciclina), anti-inflamatórios não-esteroides, bifosfonatos, suplementos de potássio ou ferro. É confirmada por endoscopia, que pode revelar, dependendo do grau de gravidade, erosões, úlceras ou estenoses esofágicas nas áreas de contacto com o fármaco. A **esofagite infecciosa**, comum em pacientes imunocomprometidos, pode apresentar odinofagia, disfagia, dor retroesternal e ocasionalmente febre, mas tipicamente não se encontra associada a pirose. Pode ser causada por fungos (*Candida*) ou vírus (citomegalovírus (CMV); herpes simplex vírus). O diagnóstico é feito por endoscopia e confirmado por biópsias esofágicas. Endoscopicamente na esofagite por *Candida* são visíveis placas esbranquiçadas não-destacáveis com predomínio proximal. No caso da esofagite herpética são visíveis múltiplas úlceras rasas enquanto na esofagite por CMV existem úlceras profundas e de grandes dimensões. As **neoplasias do esófago** são um diagnóstico importante em pacientes com disfagia progressiva (inicialmente para sólidos e posteriormente para líquidos) e perda de peso. Ao contrário da DRGE, os sintomas não respondem à terapêutica com IBPs, sendo confirmados por endoscopia com biópsia. Condições como a **pericardite** e **perimiocardite** também devem ser consideradas, uma vez que a dor torácica é o sintoma cardinal destas patologias. Pode assemelhar-se à DRGE uma vez que se apresenta geralmente como precordial ou retroesternal com irradiação para a crista do trapézio, pescoço, ombro esquerdo; contudo distingue-se na sua qualidade pelas características pleuríticas (agravamento durante a inspiração ou tosse e melhoria em posição antálgica com a anteflexão do tronco). O contexto clínico apresenta também especial relevo na distinção entre ambas as patologias, uma vez que se encontram frequentemente associados à pericardite sinais e sintomas como febre baixa intermitente,



dispneia/taquipneia, sudorese noturna e perda de peso, pouco frequentes na DRGE. Ainda referente ao estudo etiológico da dor torácica enquanto sintoma de DRGE as **pleurisias/pleurites** surgem como um importante e vasto diagnóstico diferencial. O sintoma mais comum é a dor torácica que se distingue da DRGE pelas suas características, nomeadamente, dor intensa, aguda, penetrante que agrava com os movimentos respiratórios e tosse. A esta condição estão subjacentes várias etiologias: as infeções são a causa mais comum, virais ou bacterianas; tuberculose; doenças autoimunes, mais frequentemente a artrite reumatoide e lúpus; embolia pulmonar; neoplasia pulmonar principalmente aquando de invasão pleural; lesões físicas ou trauma torácico; pancreatite aguda ou doença inflamatória intestinal. O contexto clínico, anamnese e exame objetivo são essenciais na distinção entre DRGE e os restantes diagnósticos diferenciais e a posteriormente direcionar o estudo complementar. Adicionalmente, a **litíase biliar** pode, em raros casos, causar dor semelhante à da DRGE com uma dor localizada no epigastro ou hemitórax inferior, associada ao consumo de alimentos ricos em gordura, com início no período pós-prandial e com várias horas de duração. Acresce ainda a presença frequente de sintomas inespecíficos como a pirose, dispepsia e sensação de enfartamento também associados à DRGE. A distinção é clínica e com recurso a exames de imagem.

No contexto das manifestações extraesofágicas da DRGE, a **tosse crónica** pode ser um sintoma relacionado à DRGE, resultado de múltiplas microaspirações de conteúdo gástrico e um provável reflexo neuronal vagal. Principalmente na ausência de outros sinais e sintomas de DRGE, implica considerar outras causas potenciais de tosse prolongada antes de estabelecer um diagnóstico. Uma causa comum é rinite posterior, tipicamente presente em doentes com história de atopia, rinite e/ou sinusite crónicas; a asma é outra etiologia frequente, acresce ainda a possibilidade de presença de asma induzida pelo refluxo, cuja suspeita se encontra associada ao diagnóstico realizado na idade adulta, ausência de história de alergias ou asma, tosse ou sibilos principalmente noturnos, piora da asma após as refeições e asma que é exacerbada por broncodilatadores (na medida em que estes relaxam o esfíncter esofágico superior). Nos casos de doentes consumidores de tabaco ou na presença de défice de alfa-1 antitripsina, a

doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é um diagnóstico de relevo a considerar, principalmente perante dispneia de agravamento progressivo e associada a esforços. Alguns fármacos, em especial o inibidor da enzima conversora da angiotensina, estão associados a tosse crónica seca. São outras causas a presença de bronquiectasias, tipicamente em doentes com infeções respiratórias de repetição; a neoplasia pulmonar; tuberculose ou tosse psicogénica. Novamente, uma colheita adequada da história clínica associada a exames complementares como a radiografia de torácica ou testes de função são essenciais na distinção com DRGE, com principal enfoque na resposta a IBPs ou a presença de outros sinais/sintomas típicos da DRGE.

Por fim, uma nota para as **patologias laríngeas** que os sintomas relacionados ao refluxo, principalmente na presença de rouquidão ou sensação de irritação na garganta, tornando-se crucial distinguir entre ambas. Uma condição importante a ser considerada é o refluxo laringofaríngeo em que o ácido causa irritação ao nível da laringe e faringe com conseqüente tosse persistente, rouquidão, odinofagia ou sensação de nó na garganta. Nestes doentes é expectável a presença de hiperemia e edema das cordas vocais e aritenóides. Em casos mais graves, podem estar presentes úlceras nas cordas vocais ou granulomas, secundários à DRGE. Outra possibilidade é a laringite crónica, que resulta da inflamação prolongada das cordas vocais seja em contexto de tensão vocal, infeções ou consumo de tabaco. Na presença de anorexia, perda de peso involuntária, rouquidão persistente ou consumo de tabaco a neoplasia da laringe também deverá ser descartada.

O diagnóstico da DRGE exige, portanto, uma avaliação clínica detalhada, o uso de exames complementares adequados e a exclusão de outras condições com sintomas semelhantes.

Diagnóstico Diferencial	Características Clínicas	Meios complementares de diagnóstico úteis
Doença Arterial Coronária	Dor torácica associada ao esforço, melhora com repouso ou nitratos	Eletrocardiograma e marcadores de necrose miocárdica
Esofagite Eosinofílica	Disfagia, dor torácica, jovens, história de atopia	Endoscopia com biópsia



Diagnóstico Diferencial	Características Clínicas	Meios complementares de diagnóstico uteis
Distúrbios de Motilidade Esofágica	Disfagia, dor torácica	Manometria esofágica
Hipersensibilidade ao Refluxo	Dor e sensação de queimadura, não relacionada a refluxo ácido	pHmetria
Dispepsia Funcional	Dor ou desconforto epigástrico, sem relação com refluxo ácido	Endoscopia para exclusão
Pirose Funcional	Sensação de queimadura, sem resposta a IBPs	pHmetria
Esofagite Medicamentosa	Odinofagia, dor torácica, associada a medicamentos (AINES, bifosfonatos, suplementos de potássio ou ferro, etc)	Endoscopia
Esofagite Infecciosa	Odinofagia, imunodeprimidos	Endoscopia com biópsia
Neoplasia Esofágica	Disfagia progressiva, anorexia, perda de peso involuntária	Endoscopia com biópsia
Pericardite/Perimiocardite	Dor de características pleuríticas	Radiografia de tórax ou tomografia
Pleurisia/Perimiocardite	Dor de características pleuríticas	Radiografia de tórax ou tomografia
Litíase Biliar	Dor associada a alimentos ricos em gordura, dor no hipocôndrio direito	Ecografia abdominal
Asma	Tosse persistente, sibilância, resposta a broncodilatação	Provas de função respiratória
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)	Tosse crónica, dispneia progressiva, consumo de tabaco	Provas de função respiratória
Refluxo Laringofaríngeo	Rouquidão, tosse persistente, sensação de glóbus	Laringoscopia
Neoplasia da Laringe	Rouquidão progressiva e persistente, anorexia, perda de peso involuntária, consumo de tabaco	Laringoscopia com biópsia

TABELA 2- Diagnósticos diferenciais de Doença do Refluxo Gastroesofágico



Bibliografia

1. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
2. World Gastroenterology Organisation. *Global Guidelines: GERD* [Internet]. Milwaukee: WGO; 2015 [cited 2024 Sep 1].
3. Gyawali CP, Savarino E, Pandolfino JE, Roman S, Fox M, Kahrilas PJ, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2023 Jan;72(1):183-196. doi: 10.1136/gut-jnl-2022-328418
4. Chen JW, Vela MF, Peterson KA, Carlson DA. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jun;21(6):1414-1421.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.040. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37061897.
5. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal symptoms and diseases attributed to GERD: where is the pendulum swinging now? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1018–29.
6. Akinsiku O, Yamasaki T, Brunner S, Ganocy S, Fass R. High resolution versus conventional esophageal manometry in the assessment of esophageal motor disorders in patients with non-cardiac chest pain. *Neuro Gastroenterol Motil* 2018;30:e13282.
7. Herregods TVK, Bredenoer AJ, Oors JM, Bogte A, Smout AJPM. Determinants of the association between non-cardiac chest pain and reflux. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1671–7.
8. George N, Abdallah J, Maradey-Romero C, Gerson L, Fass R. The current treatment of non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:213–39.
9. Naik RD, Vaezi MF. Extraesophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:969–82.
10. Tuchman D, Boyle J, Pack A, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984;87:872–81.
11. Xiao YL, Liu FQ, Li J, et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux profiles in patients with obstructive sleep apnea/ hypopnea syndrome as determined by combined multi-channel intraluminal impedance-pH monitoring. *Neuro Gastroenterol Motil* 2012;24:e258–65.
12. Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Holbrook JT, Wise RA, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2012;307:373–81.
13. Fletcher KC, Goutte M, Slaughter JC, et al. Significance and degree of reflux in patients with primary extraesophageal symptoms. *The Laryngoscope* 2011;121:2561–5.
14. Van Houtte E, Van Lierde K, D'Haeseleer E, Claeys S. The prevalence of laryngeal pathology in a treatment-seeking population with dysphonia. *The Laryngoscope* 2010;120:306–12.







Capítulo

3.

Diagnóstico

Capítulo

3.

Diagnóstico

Autores

Ana Catarina Bravo

Daniela Abrantes

José Damasceno e Costa

Tânia Carvalho

Andreia Guimarães

Joana Camões Neves

Luís Relvas

Viviana Martins

Raquel Oliveira

Margarida Portugal

Isabel Malta Carvalho





3.1 Endoscopia Digestiva Alta

A endoscopia digestiva alta (EDA) tem um papel fundamental tanto no diagnóstico da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), como na exclusão de diagnósticos diferenciais e a presença de complicações, como o esôfago de Barrett e a estenose péptica.

Em termos diagnósticos, apesar de apresentar elevada especificidade (90-95%), é um exame com baixa sensibilidade, na medida em que apenas 20-60% dos doentes com refluxo esofágico anormal detetado por pHmetria apresentam esofagite na endoscopia.

Desta forma, e de acordo com o mais *update* do consenso de Lyon - consenso de Lyon 2.0, em indivíduos com sintomatologia típica de DRGE, sem sinais de alarme, o diagnóstico deverá ser clínico, estando recomendada prova terapêutica com inibidores da bomba de prótons (IBP) durante 4-8 semanas. A EDA está indicada sempre que existam sinais de alarme, como disfagia, odinofagia, perda peso, vômitos ou evidência de perdas hemáticas digestivas, assim como na falência terapêutica com IBPs.

Existem várias classificações endoscópicas para a esofagite, sendo a mais comumente utilizada a Classificação de Los Angeles (tabela 1), que permite a estratificação da esofagite erosiva em quatro graus de gravidade crescente (Grau A- D). De acordo com o consenso de Lyon 2.0, a existência de esofagite grau B, C ou D e/ou a presença de esôfago de Barrett ou estenose péptica permitem confirmar o diagnóstico de DRGE. Já a presença de esofagite grau A, dado verificar-se em cerca de 5-7.5% dos indivíduos saudáveis, não é suficiente para o diagnóstico. De destacar que a terapêutica com IBPs pode diminuir a sensibilidade da EDA para diagnóstico de DRGE, pelo que, nos indivíduos sob esta terapêutica, a EDA deverá ser realizada 2-4 semanas após suspensão da terapêutica.

Grau de Esofagite	Descrição	Imagem endoscópica
A	Uma ou mais erosões da mucosa <5mm não confluentes entre pregas	
B	Uma ou mais erosões da mucosa >5mm não confluentes entre pregas	
C	Erosões da mucosa confluentes entre pregas, envolvendo <75% da circunferência do esôfago	
D	Erosões da mucosa confluentes entre pregas, envolvendo >75% da circunferência do esôfago	

TABELA 1- Classificação de Los Angeles



3.2 Manometria de alta resolução em contexto de DRGE

A manometria de alta resolução (MAR) avalia a função motora esofágica e pode ser realizada utilizando sistemas de estado sólido ou por perfusão de água. O sistema de estado sólido mede a pressão através de vários sensores dispersos ao longo do cateter, sendo que o espaço entre cada sensor varia entre equipamentos. O sistema por perfusão de água avalia a pressão pela alteração da resistência ao fluxo de água. Atualmente, o mais recomendado é o sistema de estado sólido, sendo que os sensores não devem distar entre si mais do que 2 cm. A MAR deve ser realizada segundo o protocolo publicado pela Classificação de Chicago versão 4.0.

A MAR não é um exame específico nem diagnóstico de DRGE, contudo pode ter um papel adjuvante na sua avaliação. Esta pode ser usada para identificar disfunções da motilidade esofágica associadas à DRGE, para posicionar a sonda de pHmetria e na avaliação pré e pós cirurgia de refluxo.

Na fisiopatologia da DRGE podem estar presentes disfunções da motilidade esofágica, que podem ser detetadas na MAR. A barreira anti-refluxo da junção esofago gástrica (JEG) pode estar alterada na presença de um esfíncter esofágico inferior (EEI) hipotônico, relaxamentos transitórios e frequentes do EEI ou na presença de hérnia do hiato. A peristalse ineficaz, incluindo a motilidade esofágica ineficaz e a ausência de contratilidade, podem também contribuir para a DRGE. Segundo o Consenso de Lyon, estas alterações são consideradas apenas evidências que suportam o diagnóstico de DRGE e têm impacto, principalmente, quando os critérios de diagnóstico são *borderline* ou inconclusivos.

Na pHmetria com cateter, a sonda de pH deve ser posicionada 5 cm acima da margem superior do EEI, sendo que o método mais indicado para a posicionar é utilizar a localização manométrica do EEI.

Em casos de DRGE refratária, os doentes devem realizar MAR para excluir doenças da motilidade esofágica e avaliar as possíveis disfunções da motilidade que possa contribuir para a gravidade da doença e justificar a menor resposta aos IBPs, como a ausência de contratilidade.



Nos doentes em que se pondera a cirurgia, a realização de MAR está recomendada, para excluir doenças da motilidade esofágica e ausência de contratilidade, que possam contraindicar a cirurgia. Em doentes com motilidade esofágica ineficaz, devem ser realizados os testes provocativos, como a prova de múltiplas deglutições rápidas, para avaliar a reserva contrátil esofágica. Este parâmetro pode ajudar a definir o tipo de cirurgia mais adequada, uma vez que se a reserva contrátil for reduzida, há um maior risco de disfagia após a cirurgia, principalmente na funduplicatura de Nissen 360°.

A MAR pode também ajudar na avaliação da disfagia pós-operatória para diagnosticar obstrução ao fluxo de saída da JEG. Nestes casos, podem ser necessários testes provocativos, como o teste de deglutição rápida e a refeição sólida, para excluir obstrução.



3.3 pHmetria e impedância

A monitorização do pH esofágico (pHmetria) é o método preferencial para avaliar a exposição esofágica ao ácido e estabelecer a presença de DRGE. A impedância permite complementar a avaliação funcional do esôfago e mede as variações da resistência (em Ohms) que a parede esofágica e o conteúdo luminal oferecem à corrente elétrica que passa pelos elétrodos de um cateter. O conteúdo líquido apresenta uma alta condutividade e, portanto, reduz a resistência, logo diminui a impedância basal, enquanto o ar ou a contração esofágica levam ao aumento da impedância basal.

A pH-impedância esofágica de 24 horas é o teste de eleição para avaliação do refluxo não ácido e fracamente ácido. Assim, a junção da impedância à pHmetria permite detetar mais episódios de refluxo, uma vez que possibilita a sua identificação independentemente do pH: além de identificar refluxo ácido ($\text{pH} < 4$), permite detetar refluxo não ácido ($\text{pH} \geq 4$), fracamente ácido ($\text{pH} 4\text{-}7$) e fracamente alcalino ($\text{pH} \geq 7$), que não é possível pela pHmetria convencional. Com base na monitorização da impedância, um episódio de refluxo é definido pela queda, em direção proximal, de 50% ou mais da impedância basal em pelo menos dois elétrodos ao longo do cateter, mantendo-se por mais de 3 segundos.

A principal indicação para a pHmetria/ pH-impedância é a confirmação do refluxo gastroesofágico em doentes sem diagnóstico confirmado de DRGE por achados endoscópicos objetivos (esôfago de Barrett ou esofagite de refluxo grau B, C ou D) e com sintomas atípicos ou persistentes apesar de supressão ácida gástrica, e em doentes considerados para cirurgia anti-refluxo. Nestas situações, o exame deve ser realizado após a suspensão do IBP durante pelo menos 7 dias. Outra indicação para a pHmetria/ pH-impedância é a avaliação da eficácia do tratamento em doentes já com diagnóstico estabelecido de DRGE por achados endoscópicos objetivos e com sintomas persistentes apesar de supressão ácida. Neste caso, o exame deve ser realizado sob IBP e, idealmente, combinado com a pH-impedância esofágica de 24 horas, para avaliar refluxo não ácido e fracamente ácido e a sua contribuição para os sintomas.

O exame é realizado em ambulatório, para que as condições de medição sejam o mais fisiológicas possível. Existem duas modalidades de pHmetria: por cateter transnasal ou sem fios, por cápsula wireless. A primeira pressupõe a colocação de um eletrodo com sensor de pH por via transnasal, como descrito

previamente, permitindo um máximo de 24 horas de leitura. A última consiste na colocação de uma cápsula no esófago distal por via endoscópica, garantindo um maior conforto para o doente e, como tal, permitindo intervalos de leitura superiores (até 48-96 horas). Durante a realização do exame, o doente é incentivado a manter a atividade e alimentação normais, para garantir as condições que habitualmente produzem os episódios de refluxo, e a sinalizar num registor de eventos a ocorrência de sintomas, as refeições e o decúbito. Os registos são avaliados para determinação de vários parâmetros, de seguida explicados e descritos na Tabela 2.

pHmetria		
Parâmetro	Definição	Valores normais
TEA	Odinofagia	<4%
TEA em decúbito	Hipersalivação	<1%
TEA em ortostatismo	Sensação de globus	<6%
Nº de episódios de refluxo	Náuseas	<40
Impedância		
Parâmetro	Definição	Valores normais
MNBI	Valor médio de impedância calculado em 3 janelas temporais de 10 minutos durante o período noturno	> 2500 Ω

TABELA 2- Principais parâmetros da pHmetria e impedância e valores normais

O tempo de exposição ácida (TEA) é o parâmetro mais reprodutível no diagnóstico de DRGE por pHmetria-impedância. Segundo os consensos de Lyon, valores de TEA > 6% correspondem a refluxo patológico (Figura 1). Valores intermédios, entre 4 e 6% (sem IBP) e 1 e 4% (com IBP) são inconclusivos e carecem de evidência adicional de refluxo. Valores de TEA <4% (<1% se exame realizado sob terapêutica com IBP) são considerados fisiológicos.

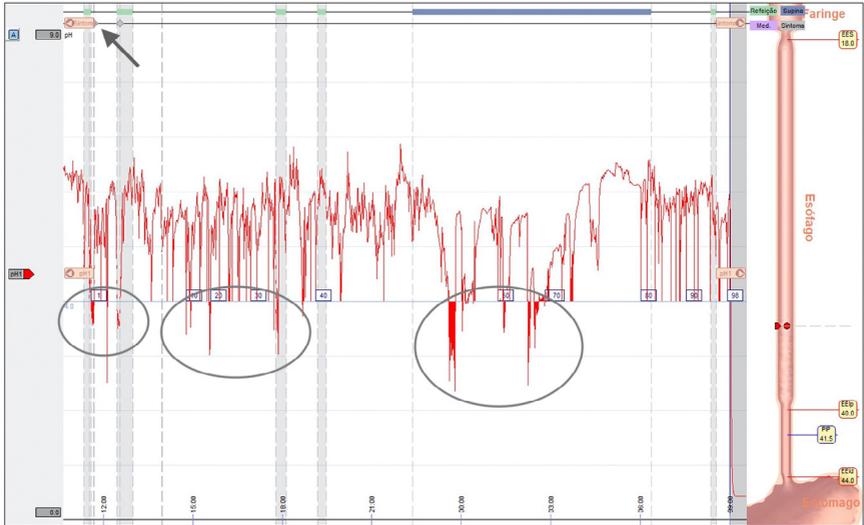


FIGURA 1- pHmetria demonstrando vários episódios de refluxo ácido, com maior expressão durante o período de decúbito, com exposição da mucosa esofágica ao ácido gástrico aumentada (TEA 6%), com pH < 4 (círculos), um deles associado a sintoma, nomeadamente pirose (seta).

Imagens cedidas pela Dra. Sofia Mendes (Unidade Local de Saúde de Braga)

Na interpretação dos resultados, os parâmetros de exposição ao ácido na monitorização da pH-impedância são semelhantes aos da pHmetria, embora o TEA na monitorização com impedância seja geralmente inferior, uma vez que calcula o TEA com base na percentagem da duração de pH < 4, confirmada pela impedância, resultando num TEA geralmente inferior pois não considera apenas a acidez na identificação de um episódio de refluxo.

Relativamente ao número de episódios de refluxo, de acordo com os consensos de Lyon, durante o período de avaliação de 24 horas, a ocorrência de <40 episódios de refluxo total é considerada fisiológica; entre 40-80 inconclusiva e se >80 episódios como patológica. Perante um TEA inconclusivo (4-6%), um número total de episódios de refluxo em 24h >80 favorece o diagnóstico de DRGE. Se o exame for realizado sob terapêutica com IBP, um TEA >4% associado a >80 episódios de refluxo em 24h deve motivar otimização terapêutica.

O *Score DeMeester* foi descrito pela primeira vez em 1974 por Johnson e DeMeester, para avaliação da exposição ao ácido durante a pHmetria ambulatória. Baseia-se em 6 parâmetros medidos na pHmetria - TEA total, TEA em ortostatismo, TEA em decúbito, número de episódios de refluxo, número de episódios com pH esofágico < 4 durante mais de 5 minutos e duração do episódio de refluxo ácido mais longo. Quando o *Score DeMeester* calculado é <14.72, a probabilidade de exposição patológica ao ácido é baixa.

Existem ainda outros parâmetros baseados no pH que avaliam a exposição esofágica ao ácido e que fornecem evidência adicional para o diagnóstico de DRGE, incluindo a percentagem de tempo de pH esofágico distal < 4 em ortostatismo, percentagem de tempo de pH esofágico < 4 em decúbito, número de episódios com pH esofágico < 4 por mais de 5 minutos e duração do episódio de refluxo ácido mais longo.

A associação temporal entre episódios de refluxo e a existência de sintomas reportados pelos doentes prediz a resposta à terapêutica anti-refluxo, independentemente do TEA. Para sua avaliação, utiliza-se o Índice de sintomas (IS), que representa a percentagem de eventos sintomáticos precedidos por episódios de refluxo, e a Probabilidade de Associação Sintomática (PAS), que avalia a probabilidade de os sintomas se associarem a episódios de refluxo. Considera-se como anormal se o $IS \geq 50\%$ ou $PAS > 95\%$. Contudo, a existência de associação sintomática nem sempre é possível de aferir pois exige a colaboração do doente para identificação correta dos seus sintomas. Estes dois parâmetros são igualmente úteis no diagnóstico diferencial de DRGE com pirose funcional e hipersensibilidade esofágica ao refluxo.

A impedância basal pode ser calculada pelo MNBI (*mean nocturnal baseline impedance* - impedância basal noturna média). Este mede a impedância de 3 a 5 cm acima do EEI durante um período de repouso noturno em 3 períodos de 10 minutos e, na ausência de deglutições, permite calcular a impedância basal.

Além disso, o MNBI pode também fornecer dados adicionais para identificação de refluxo patológico, sobretudo quando o TEA é inconclusivo. Valores < 1500 Ω favorecem o diagnóstico de DRGE enquanto valores



>2500 Ω constituem evidência contra o diagnóstico de refluxo patológico.

A pH-impedância possibilita também a avaliação da extensão proximal do refluxo, assim como a composição do mesmo, identificando:

- **Refluxo líquido:** pela diminuição retrógrada da impedância de $\geq 50\%$ em pelo menos nos dois elétrodos distais com duração de pelo menos 4 segundos;
- **Refluxo gasoso:** pelo aumento rápido simultâneo ($> 3000 \Omega/\text{segundo}$) atingindo um valor superior a 5000Ω em pelo menos dois elétrodos distais na ausência de deglutição;
- **Refluxo misto:** definido como o refluxo gasoso que ocorre durante ou antes do refluxo líquido.

Além disso, é também possível avaliar a *clearance* do bólus, que mede o tempo que o esôfago leva para remover o conteúdo refluído pelo peristaltismo esofágico (*clearance* volumétrica) e pela neutralização e diluição do bólus (*clearance* química). Uma *clearance* eficaz é essencial para minimizar o dano provocado pela exposição prolongada ao refluxo.

A pH-impedância permite ainda a identificação de dois distúrbios funcionais do esôfago, nomeadamente a hipersensibilidade esofágica ao refluxo e a pirose funcional.

A hipersensibilidade esofágica ao refluxo caracteriza-se pela presença de sintomas associados a episódios de refluxo (IS \geq 50% e PAS $>$ 95%), apesar de uma exposição normal da mucosa esofágica ao ácido gástrico (TEA $<$ 4%). Contudo nos casos em que o TEA é inconclusivo (4-6%) e/ou apenas se verifica um dos parâmetros IS \geq 50% ou PAS $>$ 95%, a realização de uma pHmetria sem fios com maior intervalo de análise (até 96 horas) permite reduzir a influência da variabilidade do TEA. Alternativamente, a utilização de parâmetros adicionais (número de episódios de refluxo ou MBNI) podem ser úteis no esclarecimento diagnóstico e na predição da resposta à terapêutica com IBP.

A pirose funcional define-se como a presença de sintomas num doente com pH-impedanciometria normais e um IS e PAS negativos, após exclusão de causa orgânica para os sintomas.

	DRGE não comprovada <i>Sem IBP</i>			DRGE comprovada <i>Com IBP</i>
	Endoscopia	pH ou pH-impedância	Manometria	Endoscopia pH-impedância
Evidência conclusiva de refluxo patológico	Esofagite grau B, C ou D Biópsia: esôfago de Barrett Estenose esofágica péptica	TEA > 6% em 24h TEA > 6% em estudos <i>wireless</i> ≥ 2 dias		Esofagite grau B, C ou D Estenose esofágica péptica TEA > 4% N° total de episódios de refluxo > 80
Evidência inconclusiva/ <i>borderline</i>	Esofagite grau A	TEA 4-6% em 24h ou em estudos <i>wireless</i> ≥ 2 dias N° total de episódios de refluxo: 40-80/dia		Esofagite grau A TEA 1-4% N° total de episódios de refluxo: 40-80/dia MNBI 1500-2500 Ω
Achados que suportam o diagnóstico	Hérnia do hiato Scores histopatológicos Microscopia eletrônica de biópsias	Associação com sintomas N° total de episódios de refluxo: >80/dia MNBI < 1500 Ω	JEG hipotensiva Hérnia do hiato Motilidade esofágica ineficaz/ ausência de contractilidade	Hérnia do hiato MNBI < 1500 Ω Associação com sintomas
Evidência contra refluxo patológico		TEA < 4% em cada dia N° total de episódios de refluxo: < 40/dia MNBI > 2500 Ω		TEA < 1% N° total de episódios de refluxo: < 40/dia MNBI > 2500 Ω

FIGURA 2- Resumo do diagnóstico da doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE). IBP - inibidor da bomba de prótons; JEG - junção esôfago-gástrica; MNBI: Impedância basal noturna média; TEA - tempo de exposição ácida.

Adaptado do consenso de Lyon 2.0



3.4 Métodos Diagnósticos Adicionais

Raramente são necessários métodos de diagnóstico adicional, além dos previamente mencionados.

3.4.1 Questionários

Com vista a melhorar a eficácia do diagnóstico de DRGE vários questionários foram propostos e validados, sendo os mais utilizados o RDQ e o GERDQ, úteis sobretudo a nível dos cuidados de saúde primários. Foi demonstrada a sua correlação com a gravidade da esofagite, parecendo igualmente ser útil como método de rastreio nos doentes com sintomas atípicos.

Comparado com outros métodos de diagnóstico previamente descritos, o GERDQ é o que apresenta a menor sensibilidade. Pode, no entanto, ser recomendado como meio de diagnóstico alternativo, sobretudo quando os outros procedimentos não podem ser realizados.

3.4.2 Radiografia baritada do esófago / esofagograma baritado

A radiografia baritada do esófago é sugestiva de refluxo gastroesofágico perante o achado de refluxo de bário acima do *inlet* torácico, com ou sem manobras provocadoras. Contudo, tem baixa sensibilidade e especificidade, pelo que não deve ser usada com o único objetivo de diagnosticar DRGE. Pode, ainda assim, ser usada para avaliar complicações estruturais ou dismotilidade, no contexto de disfagia concomitante.

3.4.3 Cápsula Endoscópica

Nos últimos anos vários estudos têm sido realizados com intuito de avaliar a possibilidade da realização da cápsula endoscópica para avaliação do esófago, nomeadamente como método de diagnóstico de DRGE em detrimento de meios mais invasivos como a EDA. Apesar de apresentar uma sensibilidade de 77% e especificidade de 86% na identificação de esófago de Barrett, não é eficaz na identificação de esofagite erosiva e hérnia do hiato.

Apesar de atualmente a maioria dos estudos favorecer a realização de EDA, o verdadeiro potencial da cápsula pode ainda não ter sido identificado pela falta de estudos/investimento na área.

3.4.4 Avaliação da impedância da mucosa durante a endoscopia

Recentemente, foi desenvolvido um cateter com balão revestido com sensores que medem a impedância da mucosa durante a endoscopia, permitindo o diagnóstico diferencial com esofagite eosinofílica. Apesar de poder ser um método adjuvante à endoscopia, a sua disponibilidade é ainda limitada.

O seguinte algoritmo de atuação sumariza a abordagem diagnóstica na suspeita de DRGE (Figura 3).

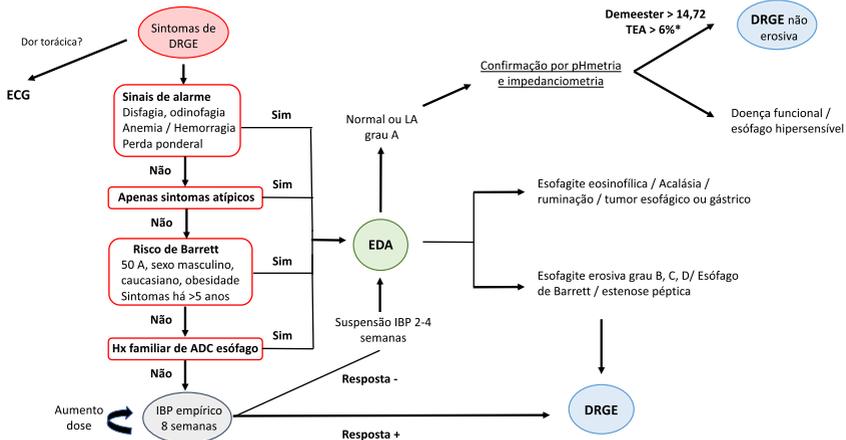


FIGURA 3- Algoritmo de diagnóstico de Doença de Refluxo Gastro-Esofágico (DRGE). TEA - Tempo de exposição ácida por pHmetria. *TEA>6% é conclusiva para DRGE e TEA 4-6% com sintomas típicos, é sugestivo de DRGE.

ECG – Electrocardiograma; EDA – Endoscopia Digestiva Alta; ADC – Adenocarcinoma; IBP – Inibidor da Bomba da Protões



Bibliografía

1. Feldman M, FLS, & BLJ. Slesinger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease - 1 volume set: Pathophysiology, diagnosis, management. 11th ed. Elsevier - Health Sciences Division; 2020.
2. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024 Feb;73(2):361–71.
3. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999 Aug 1;45(2):172–80.
4. Rusu RI, Fox MR, Tucker E, Zeki S, Dunn JM, Jafari J, et al. Validation of the Lyon classification for GORD diagnosis: acid exposure time assessed by prolonged wireless pH monitoring in healthy controls and patients with erosive oesophagitis. *Gut*. 2021 Dec;70(12):2230–7.
5. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008 Apr 29;57(10):1354–9.
6. Chiba N, De Gara C, Wilkinson J, Hunt R. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997 Jun;112(6):1798–810.
7. Jandee S, Keeratichananont S, Tack J, Vanuytsel T. Concise Review: Applicability of High-resolution Manometry in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022 Oct 30;28(4):531-539.
8. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jan;33(1):e14058.
9. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56.
10. Clarke JO, Ahuja NK, Chan WW, Gyawali CP, Horsley-Silva JL, Kamal AN, et al. Mucosal impedance for esophageal disease: evaluating the evidence. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Dec;1481(1):247-257.
11. Albayati S, Khalaf FD. Gastroesophageal reflux disease questionnaire score and endoscopic findings in patients with gastroesophageal reflux disease. *Mustansiriyah Med J* 2019; 18:63-9.
12. Bhardwaj A, Hollenbeak CS, Pooran N, Mathew A. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology* 2009; 104(6): 1533-1539.
13. Bolier EA, Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Systematic review: questionnaires for assessment of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2015 Feb-Mar;28(2):105-20.
14. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, et al. Review Team: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Jul;51(6):467-478.



15. Norder Grusell E, Mjörnheim AC, Finizia C, Ruth M, Bergquist H. The diagnostic value of GerdQ in subjects with atypical symptoms of gastro-esophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Oct-Nov;53(10-11):1165-1170.
16. Papaefthymiou A, Koffas A, Laskaratos FM, Epstein O. Upper gastrointestinal video capsule endoscopy: The state of the art. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022 Mar;46(3):101798.
17. Park J, Cho YK, Kim JH. Current and Future Use of Esophageal Capsule Endoscopy. *Clin Endosc*. 2018 Jul;51(4):317-322.
18. Simadibrata DM, Ngadiono E, Sinuraya FAG, Damara I, Fass R, Simadibrata M. Diagnostic accuracy of gastroesophageal reflux disease questionnaire for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2023 Dec;35(12):e14619.
19. Sharma P, Wani S, Rastogi A, Bansal A, Higbee A, Mathur S, et al. The diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: a blinded, prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2008 Mar;103(3):525-32.
20. Zhang M, Pandolfino JE, Zhou X, Tan N, Li Y, Chen M, Xiao Y. Assessing different diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *The-rap Adv Gastroenterol*. 2019 Nov 21;12:1756284819890537.
21. Savarino E, Zentilin P, & Tutuian, R. European guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: recommendations from the European Society of Neurogastroenterology and Motility (ESNM). *Neurogastroenterology & Motility*. 2017 29(1), e13121.
22. Weusten B, et al. ESGE guidelines: Endoscopic management of GERD and Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2017 49(5), 429-449.
23. Demeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg*. 1976 Oct;184(4):459-70.



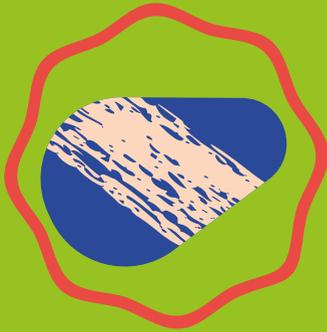




Capítulo

4.

Terapêutica Médica



Capítulo

4.

Terapêutica Médica

Autores

Inês Botto
Ana Catarina Garcia
Mónica Francisco
Duarte Ceia
André Neves





Introdução

O tratamento da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) requer uma abordagem multifatorial, tendo em conta a sintomatologia, achados endoscópicos e alterações fisiológicas. A abordagem terapêutica incide em várias vertentes, devendo ser ajustada conforme a sua gravidade e características, definindo-se objetivos específicos, que passam pelo alívio dos sintomas de refluxo, pela cicatrização de lesões, pela prevenção da recorrência e pelo tratamento e prevenção de complicações. Neste contexto, dispomos de terapêuticas não farmacológicas, farmacológicas, tratamentos endoscópicos e cirúrgicos.

1. Terapêutica não farmacológica

As modificações de estilo de vida e intervenções dietéticas podem ajudar a reduzir o refluxo e a diminuir os sintomas, podendo ser suficientes em pessoas com queixas ligeiras ou ocasionais, nomeadamente quando são identificáveis fatores desencadeantes. Contudo, os estudos que suportam essas recomendações são limitados e variáveis, tornando difícil a sua interpretação.

Com base na revisão da evidência científica mais robusta e atual, as recomendações com maior evidência na melhoria sintomática de DRGE são:

- Promover a perda de peso se obesidade ou excesso de peso, uma vez que o aumento de peso aumenta o risco de DRGE, possivelmente devido à combinação de uma dieta rica em gordura e outros alimentos que promovem o refluxo, aumento da pressão intra-abdominal (o que leva ao aumento da incidência de hérnia do hiato e incompetência do esfíncter esofágico inferior (EEI)), e alterações fisiológicas induzidas por substâncias secretadas pelos adipócitos que atuam sistemicamente. Estudos prospetivos e coortes mostraram melhoria dos sintomas após redução de peso, e um estudo de base populacional na Noruega identificou uma melhoria dose-dependente nos sintomas da DRGE com perda de peso.
- Aconselhar a elevação da cabeceira da cama, se houver sintomas de pirose ou regurgitação noturna, evitando refeições tardias ou de grande volume antes de deitar ou reclinar (pelo menos 2-3h antes). Aconselhar

também o decúbito lateral esquerdo, pois ajuda a melhorar os sintomas noturnos de DRGE comparativamente com decúbito lateral direito, uma vez que este coloca a junção esôfago-gástrica (JEG) numa posição dependente relativamente ao conteúdo gástrico, favorecendo o refluxo.

- Aconselhar a evicção de substâncias e alimentos que potencialmente podem agravar os sintomas de refluxo afetando a pressão do EEI pode ser útil. Múltiplos estudos têm sido realizados para testar substâncias como cafeína, álcool, tabaco, chocolate, refrigerantes, e alimentos com alto teor em gordura, condimentados ou ácidos (como citrinos, tomate). Apesar de a nível fisiopatológico algumas substâncias terem revelado impacto na pressão do EEI, poucos estudos documentaram benefícios em evitar estes alimentos. De acordo com os resultados dos estudos de revisão mais recentes, as recomendações atuais são: evitar alimentos com alto teor de gordura, refrigerantes, citrinos (se for fator desencadeante), exercício físico excessivo e aconselhar a cessação tabágica.

2. Terapêutica farmacológica

Inibidores da Bomba de Protões

Os inibidores da bomba de protões (IBP) diminuem a produção diária de ácido gástrico em cerca de 80% a 95% através da inibição irreversível da ATPase de hidrogénio/potássio (H^+/K^+) ou bomba de protões (BP) presentes nas células parietais do estômago. Todos os IBP demonstraram ser igualmente eficazes no controlo sintomático na DRGE, com algumas diferenças farmacocinéticas e de variação do pH intragástrico que não demonstraram vantagens na clínica.

Farmacocinética e mecanismo de ação: Os IBP são administrados numa forma inativa e são rapidamente absorvidos no intestino delgado. Após a absorção, entram em circulação (tempo de semi-vida curto: 0,5 a 3 horas), onde se ligam a proteínas circulantes até alcançarem as células parietais do estômago. A forma inativa necessita de um ambiente ácido para passar à forma ativa, processo que se realiza nos canalículos secretores das células parietais ($pH < 2$), inibindo irreversivelmente a BP. De realçar que os maiores níveis de



atividade da BP são alcançados após um período de jejum prolongado. Portanto, a administração de IBP atinge a sua maior eficácia antes da primeira refeição do dia. No entanto, nem todas as BP e células parietais estão ativas em simultâneo, e consequentemente a supressão máxima de ácido gástrico pelos IBP pode levar até 3 a 5 dias. Por outro lado, a secreção gástrica é retomada após a produção de novas BP, o que ocorre em cerca de 24 a 48 horas.

Posologia: Os IBP estão disponíveis em comprimidos, cápsulas, granulado para suspensão oral, comprimidos orodispersíveis (lansoprazol) e podem ser administrados por via oral, endovenosa (pantoprazol, esomeprazol e lansoprazol) ou por sonda entérica.

Doses *standard*:

- Omeprazol 20mg
- Esomeprazol 20mg
- Rabeprazol 20mg
- Lansoprazol 30mg
- Pantoprazol 40mg

Efeitos adversos: Os IBP por norma são bem tolerados, sendo os efeitos adversos mais comumente relatados cefaleias, náuseas, dor abdominal, obstipação, flatulência e diarreia. Outros efeitos adversos a ter em consideração: hiper-gastrinémia reativa (hipersecreção ácida *rebound* após suspensão do IBP), diminuição da absorção de ferro, vitamina B12, cálcio e magnésio, osteoporose e exantema cutâneo. No 1º mês de utilização existe um risco aumentado de pneumonia por aspiração de conteúdo gástrico com maior número de agentes patogénicos (que seriam eliminados pela acidez gástrica). Relativamente ao aumento do risco de infeção por *C. difficile* e o risco de progressão para demência, os estudos não demonstraram causalidade inequívoca.

Interações medicamentosas: Os IBP são metabolizados pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, nomeadamente CYP2C19 e CYP3A4, pelo que interferem na metabolização de outros fármacos. Os estudos revelam que o Omeprazol e o Esomeprazol são os mais associados a interações medicamentosas, principalmente pela inibição da atividade da enzima CYP2C19, e o Pantopra-

zol é o mais seguro neste sentido. Fármacos a ter em consideração: varfarina, clopidogrel, fenitoína, digoxina, carbamazepina, metotrexato, diazepam, ciclosporina e cetoconazol.

Outros fármacos

Anti-H2 (famotidina, ranitidina e cimetidina) – Ajudam a manter o pH intragástrico > 4 durante o período noturno. Este efeito pode desaparecer ao final de um mês devido a mecanismos de tolerância ao fármaco (taquifilaxia). Posologia: Famotidina 20mg 1x/d ao deitar; Ranitidina 300mg 1x/dia ao deitar; Cimetidina 800 mg 1x/dia ao deitar.

Anti-ácidos (Gaviscon®, Rennie®, Kompensan®) – Efeito rápido de neutralização do ácido no estômago. Utilizados como terapêutica de SOS. Seguros na gravidez. Algumas formulações contêm adicionalmente alginato de sódio, que permite formar uma barreira física protetora da mucosa no período pós-prandial. Posologia: Gaviscon 10mL 4x/dia; Rennie 1-2cp até 4x/dia; Kompensan 1-2cp até 4x/dia.

Baclofeno – Reduz o relaxamento transitório do EEI, os episódios de refluxo ácido e não-ácido, e os eventos noturnos. Geralmente bem tolerado. Efeitos adversos a ter em consideração: tonturas, sonolência e obstipação. Posologia: Baclofeno 5-20 mg 3x/dia.

Procinéticos (domperidona e metoclopramida) – Aceleram o esvaziamento gástrico, cujo atraso pode contribuir para a persistência de sintomas de DRGE. A ter em consideração efeitos adversos (prolongamento do QT com domperidona e efeitos extrapiramidais com a metoclopramida) quando tomados em doses elevadas ou durante um longo período de tempo. A evidência para o seu uso é controversa. Posologia: Domperidona / Metoclopramida 10 mg 3x/dia antes das refeições.

Sucralfato – Pouca evidência de benefício na DRGE. Pela sua baixa absorção e toxicidade sistémicas está recomendado como primeira linha na gravidez. Posologia: Sucralfato 1 g 3x/dia antes das refeições.

Esoxx One® - Promove uma barreira física protetora da mucosa. Não participado pelo SNS. Posologia: Esoxx 10 mL após as refeições e antes de deitar.



Bloqueadores ácidos competidores de potássio (Vonoprazan, Tegoprazan) – Fármacos ainda não aprovados em Portugal. Têm uma eficácia comparável aos IBP e eventualmente superior na DRGE grave.

3. Abordagem da doença de refluxo gastroesofágico não complicada

O tratamento inicial recomendado para a DRGE não complicada é a administração de IBP em dose *standard*, uma vez ao dia, durante 4 a 8 semanas. Após este período, espera-se uma resposta completa em 60% dos doentes, devendo-se, nesta situação, reduzir e suspender o IBP^{1,2}.

Frequentemente, em cerca de dois terços dos doentes que respondem à terapêutica inicial, existe recidiva dos sintomas após a suspensão do IBP, havendo necessidade de terapêutica de manutenção. A terapêutica de manutenção deverá ser feita com a dose mais baixa eficaz para controlar os sintomas, sendo que a terapêutica intermitente *on demand* parece ser igualmente eficaz à terapêutica diária com IBP dose *standard*, na DRGE não complicada.

Nos doentes com resposta inadequada ao IBP em dose *standard*, define-se DRGE refratária na ausência de melhoria de sintomatologia após terapêutica durante pelo menos 8 semanas. Nestas situações sugere-se terapêutica em dose dupla ou, ainda que com evidência limitada, a troca de IBP. Caso se considere o *switch* de IBP, sugere-se a troca para o rabeprazol, uma vez que não é metabolizado pelo CYP2C19, contrariamente aos outros IBP.

4. Abordagem da doença de refluxo gastroesofágico complicada

Perante uma DRGE cuja sintomatologia é refratária após 2 semanas de tratamento com IBP em dose dupla, o nosso próximo passo deverá ser, reavaliar e averiguar se o doente não tem, efetivamente, nenhuma sintomatologia que nos aponte para um diagnóstico alternativo, e agir em conformidade. Caso tal não se verifique, é também importante investigar se está a haver um correto cumprimento das medidas não farmacológicas e farmacológicas de 1ª linha referenciadas anteriormente. Se não for o caso, é fundamental reforçá-las antes de se ponderar outras terapêuticas.

Após esta reavaliação, o próximo passo deverá ser uma endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias, realizada 2-4 semanas após suspensão

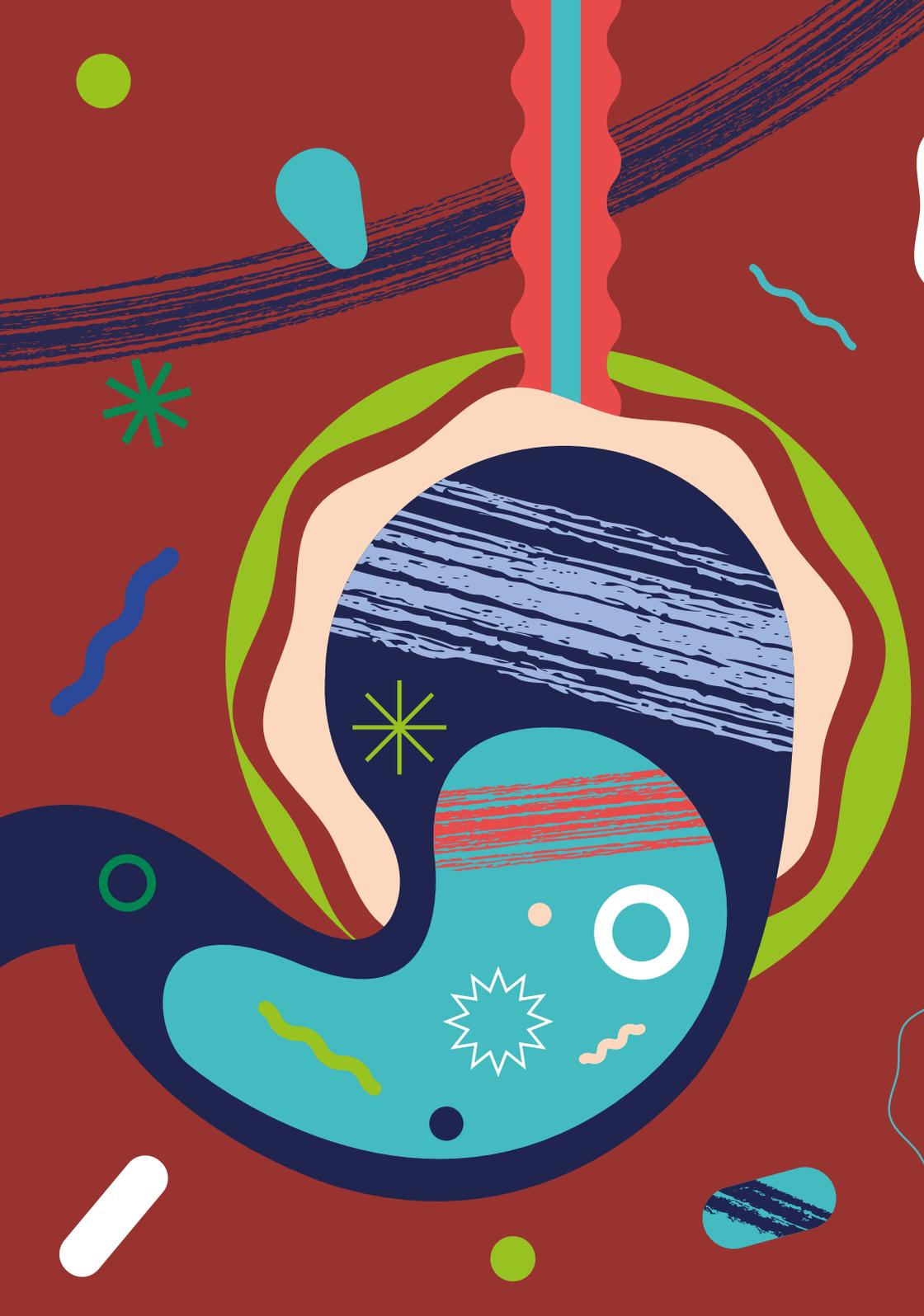
do IBP, de modo a excluir diagnósticos alternativos/encontrar sinais sugestivos de DRGE. Caso o doente tenha uma EDA recente sem alterações, não precisa de repetir este exame. Doentes que apresentem complicações da DRGE na EDA, tais como esofagite erosiva grau C ou D na escala de Los Angeles, ou esófago de Barrett, deverão manter tratamento com IBP indefinidamente devido ao risco de recorrência das mesmas aquando da suspensão da terapêutica.

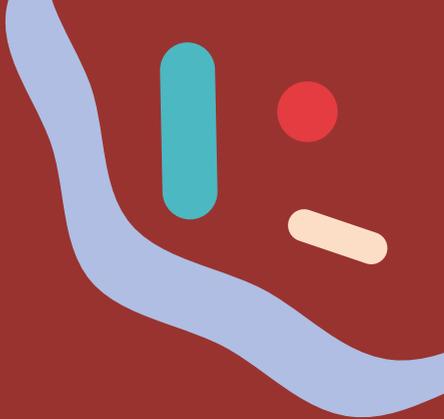
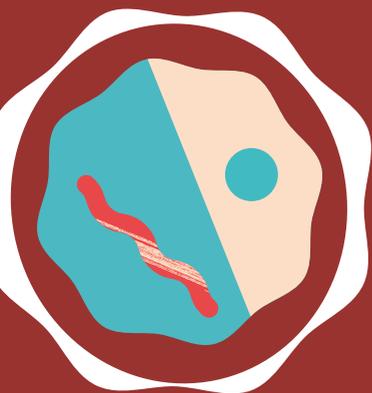
Perante uma EDA que não sugira qualquer outro diagnóstico, deve-se fazer uma pHmetria esofágica com impedância. Esta pode ser realizada após suspensão do IBP ou não, dependendo das circunstâncias: em doentes cujo diagnóstico de DRGE nunca foi confirmado objetivamente, deve-se suspender o IBP previamente ao exame (cerca de 2-4 semanas antes); em doentes com diagnóstico confirmado de DRGE, a pHmetria deve ser feita sob IBP. Se este exame demonstrar que a sintomatologia do doente se deve, de facto, a refluxo ácido residual mesmo sob IBP em dose dupla (e não a um mecanismo alternativo, tais como refluxo de conteúdo não ácido, hipersensibilidade ao refluxo, outra patologia esofágica ou distúrbio funcional), pode-se considerar a adição de terapêutica adjuvante como descrita acima. No entanto, é importante notar que, na presença de uma verdadeira DRGE refratária com episódios de refluxo ácido residual documentados, o tratamento cirúrgico/endoscópico é, de um modo geral, mais eficaz que a terapêutica médica.



Bibliografia

1. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Vol. 117, American Journal of Gastroenterology. 2022. 27–56.
2. Richter JE, Velanovich V. Nonmedical treatment of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Hepatol. 2015;11(5):343–5.
3. Jung HK, Tae CH, Song KH, Kang SJ, Park JK, Gong EJ, et al. 2020 Seoul consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. J Neurogastroenterol Motil. 2021 Oct 30;27(4):453-481.
4. Norma 019/2017 de 11/09/2017. Diagnóstico e Tratamento da Doença de Refluxo Gastro Esofágico no Adulto. Departamento da Qualidade na Saúde, da Ordem dos Médicos, a Direção Geral da Saúde. Lisboa, Portugal, 2017.
5. Sharkey K, MacNaughton W. Pharmacotherapy for Gastric Acidity, Peptic Ulcers, and Gastroesophageal Reflux Disease. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2017:909-921.
6. Comparison table: Drugs for GERD and peptic ulcer disease. Med Lett Drugs Ther. 2018 Jan15;60(1538):e16-e18.
7. Drugs for GERD and peptic ulcer disease. Med Lett Drugs Ther. 2018 Jan 15;60(1538):9-16.
8. Fox RK, Muniraj T. Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Diseases. Med Clin North Am. 2016 Jul;100(4):827-50.
9. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(4):e14075.
10. Dal-Paz K, Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti R, Quigley EM. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus. 2012 Feb;25(2):107-13.

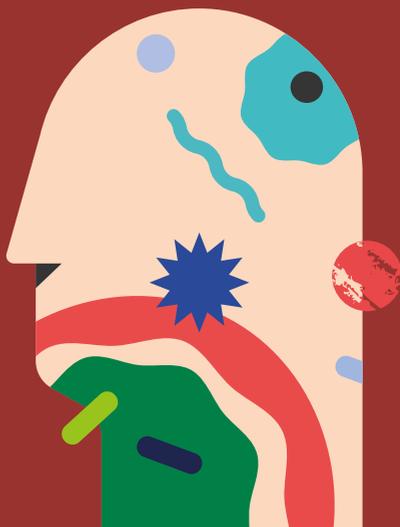
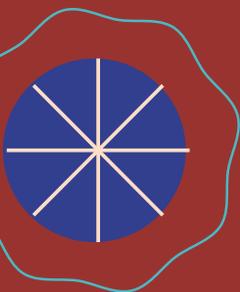




Capítulo

5.

Tratamento da Pirose Funcional



Capítulo

5.

Tratamento da pirose funcional

Autores

Rita Regatia
André Trigo
Margarida Cristiano
Pedro Rocha
Hugo Ribeiro
Diogo Feijó





Tratamento da hipersensibilidade ao refluxo e pirose funcional

Hipersensibilidade ao refluxo

Introdução

A Hipersensibilidade ao refluxo (HR) é um dos distúrbios funcionais do esôfago definidos em Roma IV, que se caracteriza na pHmetria ou na pH – impedância, por valores de refluxo gastroesofágico em valores fisiológicos e correlação sintomas / episódios de refluxo positiva, após exclusão de distúrbios de motilidade esofágica *major* na manometria esofágica e evidência de endoscopia digestiva alta sem alterações (incluindo biópsias). Apesar da evidência científica não ser robusta, dispomos de várias armas terapêuticas para a HR: tratamento médico com inibidores da secreção ácida, neuromoduladores, tratamento cirúrgico e ainda a terapia cognitivo-comportamental. O papel das medidas do estilo de vida relacionadas com a DRGE aplicadas a doentes com HR não está ainda esclarecido.

Tratamento médico

Os doentes com hipersensibilidade ao refluxo apresentam sintomas desencadeados por episódios de refluxo (não patológico), pelo que medidas terapêuticas de supressão ácida têm sido consideradas como primeira linha. Os neuromoduladores têm também lugar na HR, tal como noutros distúrbios esofágicos funcionais.

Inibidores da bomba de prótons (IBP)

Vários estudos avaliaram a eficácia dos IBP em doentes com HR, demonstrando a ocorrência de alívio sintomático em 56 a 67%, com maiores taxas de resposta nos doentes com índice de sintomas $\geq 50\%$ e probabilidade de associação de sintomas $\geq 95\%$. Ainda não é claro se os doentes com HR podem responder a doses de IBP superiores à dose *standard* utilizada na DRGE. A terapêutica com IBP não deve ser realizada em doentes com hipersensibilidade ao refluxo não ácido demonstrada em pHmetria com impedância sem IBP.



Antagonistas dos recetores de histamina-2

Para além do papel na supressão da secreção ácida, esta classe de fármacos tem ainda efeitos analgésicos na nocicepção visceral pela redução da sensibilidade esofágica ao ácido. Rodriguez-Stanley^{3,4} *et al* mostraram que a terapêutica com ranitidina 150 mg id reduz significativamente a sensibilidade esofágica ao ácido, e Marrero⁴ *et al* mostraram que a famotidina 40 mg 2id aumenta o tempo entre a exposição ao ácido e o surgimento das queixas, para além de diminuir a intensidade da dor. Porém, são necessárias coortes com um maior número de doentes para avaliar a eficácia destes fármacos.

Neuromoduladores

Os antidepressivos têm um efeito modulador dos sintomas na HR e em outros distúrbios esofágicos funcionais. Vários estudos randomizados avaliaram a eficácia dos antidepressivos tricíclicos (ADT) e dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRI) nos doentes com HR refratária a IBP. Park⁴ *et al.* demonstraram uma redução global dos scores de sintomas com amitriptilina em baixa dose (10 mg id) quando comparada com IBP 2id (70.6% vs 26.3). Viazis^{3,4} *et al.* mostrou que citalopram 20 mg id resultou em melhoria sintomática em 61,5% dos doentes (vs placebo 33,3%) e Ostovaneh³ *et al.* mostraram superioridade da fluoxetina 20 mg id sobre o omeprazol 20 mg e placebo. Estes estudos reforçam a evidência da utilização de antidepressivos em doentes com HR refratários à terapêutica anti-secretora em dose otimizada. A escolha da classe de neuromodulador deverá ter em conta a existência de psicopatologia comórbida e o perfil de efeitos adversos, nomeadamente os efeitos anticolinérgicos e sedativos dos antidepressivos tricíclicos e os efeitos adversos gastrointestinais iniciais dos SSRI, mais bem tolerados a longo prazo. A trazodona, outro neuromodulador, foi avaliada na dor torácica não cardíaca, mas a sua eficácia na HR ainda está por esclarecer.

Apesar dos avanços recentes, cerca de 40%⁶ dos doentes com HR são refratários à terapêutica anti-secretora e neuromoduladora.



Antagonistas TRPV1

Os recetores TRPV1, responsáveis pela resposta a estímulos nociceptivos como a capsaicina, altas temperaturas e ácido, estão implicados na fisiopatologia da HR, onde há evidência de existir regulação positiva dos mesmos. Krarup⁴ *et al.* demonstraram um aumento do limiar de dor esofágica para estímulos de calor com o antagonismo destes recetores, mas não observaram diferenças para outros estímulos dolorosos. Além disso, outro estudo randomizado em doentes com DRGE-NE com resposta parcial aos IBP não mostrou benefício analgésico com os antagonistas do TRPV1.

Cirurgia anti refluxo

A abordagem cirúrgica é apenas recomendada a doentes com hipersensibilidade ao refluxo ácido refratários a terapêutica médica otimizada e a doentes com hipersensibilidade ao refluxo não ácido. Há evidência de que a cirurgia anti refluxo melhora os sintomas através da redução da frequência de episódios de refluxo ácido e fracamente ácido, bem como episódios de refluxo líquido e misto. A funduplicatura de Nissen é eficaz em 85 a 90% dos doentes nos 5 anos após cirurgia, uma resposta semelhante à observada em doentes com exposição patológica ao ácido. Uma probabilidade de associação de sintomas positiva (TAE > 95%) e a presença de condições relacionadas com refluxo anormal, como hérnia do hiato e baixa impedância noturna basal média (MNBI <1500Ω) estão associadas a maior sucesso da terapêutica cirúrgica. O tratamento médico após cirurgia pode ser considerado em doentes com hipersensibilidade ao refluxo ácido que apresentem sintomas relacionados com o refluxo apesar de cirurgia.

É importante ter em consideração que, para além de a evidência atual não ser suficientemente robusta, em vários estudos acerca da cirurgia anti refluxo o diagnóstico de HR foi realizado por pHmetria com impedância sob IBP, devendo a sua valorização ser cautelosa quando aplicada aos verdadeiros doentes com fenótipo de HR sem IBP.



Terapia cognitivo comportamental (TCC)

Os fatores psicológicos são importantes para o surgimento e exacerbação de sintomas nas perturbações gastrointestinais funcionais, em que o estado de hipervigilância contribui para a hipersensibilidade visceral através da alodinia (percepção de estímulos subtis não perceptíveis à maioria) e hiperalgesia (intensificação dos sintomas).

A TCC é uma arma terapêutica fundamental em doentes com HR que apresentam concomitantemente outros distúrbios funcionais, nomeadamente eructações supra-gástricas e síndrome de ruminação (presentes em 40% e 9%⁶ dos doentes com HR, respetivamente). Nos doentes com HR e eructações supra-gástricas, uma abordagem dupla com neuromoduladores e TCC é teoricamente suficiente, enquanto nos doentes com HR e ruminação, a TCC com terapia de respiração diafragmática é considerado o melhor tratamento atual. A terapia de respiração diafragmática consiste em sessões breves nas quais o doente é orientado a compreender o mecanismo cognitivo da doença e a adotar estratégias para reduzir sua ocorrência (respiração diafragmática lenta, a posição correta da língua e a abertura da boca).

Hipnoterapia

A hipnoterapia é considerada uma abordagem não farmacológica com o potencial de redução da hipersensibilidade visceral e a hipervigilância de sintomas. No caso da hipnoterapia direcionada ao esófago, o objetivo é promover um estado de relaxamento profundo com atenção focada que visa a modulação dos sintomas.

Apesar dos avanços recentes decorrentes da melhor compreensão da fisiopatologia da HR, são necessários mais estudos para avaliar a eficácia terapêutica das opções atualmente utilizadas, identificar novos alvos terapêuticos e explorar o papel da associação de fármacos e intervenções.



Pirose funcional

Introdução

A Pirose Funcional (PF) é uma patologia esofágica que se caracteriza por endoscopia digestiva alta sem alterações, pHmetria normal e associação negativa entre sintomas e episódios de refluxo. A PF não tem consequências patológicas a longo prazo contudo, tem um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes podendo, muitas vezes, tornar-se um fator limitante. O seu tratamento assenta em três pilares:

- 1) Melhoria da sintomatologia e, idealmente, a sua resolução;
- 2) Prevenção da recorrência dos sintomas;
- 3) Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde.

De forma a atingir estes objetivos, o clínico tem várias opções terapêuticas, nomeadamente modificações no estilo de vida, farmacoterapia, medicina alternativa/complementar e intervenção psicológica.

1. Modificações do estilo de vida:

Atualmente, a evidência que as alterações do estilo de vida melhoram a PF ainda é limitada mas, estudos prévios, referem que a melhoria na qualidade do sono noturno pode positivamente impactar pirose funcional. O aumento de atividades stressantes, incluindo barulho alto e privação do sono, parecem aumentar a perceção, por parte dos doentes, da sua sintomatologia esofágica. Adicionalmente, doentes que associam determinados alimentos ao desencadeamento previsível e repetitivo da sua sintomatologia podem beneficiar da exclusão dos mesmos da sua dieta.

No entanto, tendo em conta a bibliografia existente, não há evidências conclusivas de que novas modificações no estilo de vida tenham um papel na pirose funcional em contraste com a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).



2. Farmacoterapia

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) não têm eficácia terapêutica na PF, exceto se houver presença concomitante de DRGE e PF. Os neuromoduladores são considerados como terapêutica primária na PF. Estes incluem os antidepressivos tricíclicos, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina. Os antagonistas dos receptores da histamina-2, tal como os neuromoduladores têm benefícios como terapêutica primária na PF ou como terapêutica complementar na PF que se sobrepõe à DRGE.

3. Medicina Alternativa/Complementar

O papel da Medicina Alternativa ainda não tem evidência que avalie o papel principal das várias técnicas deste tipo de medicina na PF. No entanto, um pequeno estudo com uma amostra de 30 doentes com PF demonstrou que, quando estes foram submetidos a 10 sessões de acupuntura durante 4 semanas associadas a dose dupla de IBP, ocorreu uma diminuição nas pontuações médias de pirose diurna, pirose noturna e regurgitação ácida em comparação com aqueles que apenas receberam dose dupla de IBP isolada. Contudo, é importante referir que não está claro qual a proporção dos participantes deste estudo que apresentavam pirose funcional, isoladamente ou sobreposta à DRGE.

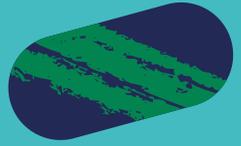
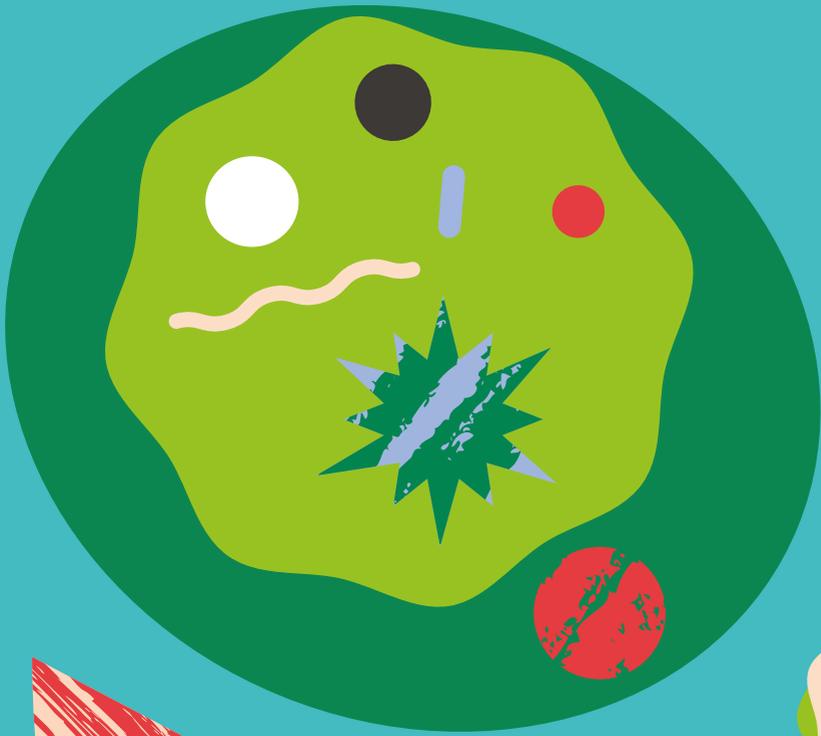
4. Psicoterapia

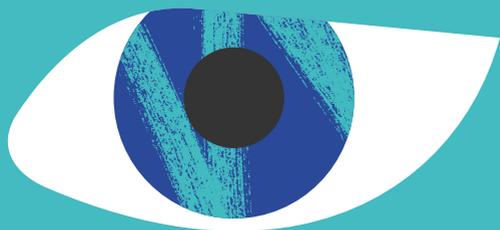
Tendo em conta a intervenção psicológica, a hipnoterapia foi a única terapêutica avaliada em pacientes com pirose funcional. Um estudo com uma amostra muito pequena que incluiu 9 pacientes com pirose funcional, 7 sessões semanais de hipnoterapia dirigida foi muito bem tolerada, demonstrando uma melhoria significativa da pirose em 67% dos pacientes bem como da ansiedade visceral, qualidade de vida e tendência de melhoria da catastrofização.



Bibliografia

1. Drossman DA and Hasler WL. Rome IV: Functional GI disorders - Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61.
2. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2023; 330616.
3. Sawada A, Sifrim D, Fujiwara Y. Esophageal Reflux Hypersensitivity: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2023;5;17(6):831-842.
4. Aggarwal P, Kamal AN. Reflux Hypersensitivity: How to Approach Diagnosis and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(9):42.
5. Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):495-503
6. Sawada A, Guzman M, Nikaki K. Identification of Different Phenotypes of Esophageal Reflux Hypersensitivity and Implications for Treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021, 19(4), 690–698.e2.
7. Ying Li Na, Yan Sun, Li Yang Cui. Recent Advances in the Knowledge of the Mechanism of Reflux Hypersensitivity. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2024. 59 (5): 518–23.
8. Lee I, Park S. Diagnosis and treatment of reflux hypersensitivity with gastroesophageal reflux symptoms from a surgical perspective. *Foregut Surg*. 2022 Jan;2(1):8-16.
9. Vaezi MF, Sifrim D. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2286-2293.

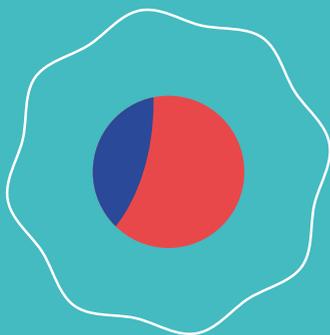




Capítulo

6.

Terapêutica Endoscópica



Capítulo

6.

Terapêutica Endoscópica

Autores

Francisco Mendes
José Craveiro
Pedro Marílio Cardoso
Isabel Tarrío
Sandra Correia
Inês Simão
Bruno Rodrigues





A primeira linha de tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) consiste na terapêutica farmacológica com inibidores da secreção ácida (Inibidores da Bomba de Protões – IBP), em associação com alterações de estilo de vida. No entanto, mesmo com a adesão a estas medidas, até 40-50% dos doentes com doença de refluxo não erosiva e até 30% dos doentes com esofagite de refluxo mantêm sintomatologia, o que define a DRGE refratária.

A abordagem tradicional à DRGE refratária passa pela realização de cirurgia anti-refluxo, contudo, nos últimos anos, as terapêuticas endoscópicas para o tratamento da DRGE têm-se afigurado como uma importante alternativa. Esta opção minimamente invasiva poderá vir a preencher a lacuna existente entre o tratamento médico e cirúrgico desta condição, podendo ser considerada para doentes com DRGE refratária e, particularmente, para doentes com contraindicação a terapêutica médica, que não pretendam manter a terapêutica médica a longo prazo, que não sejam candidatos cirúrgicos ou que recusem cirurgia.

Neste capítulo serão discutidas as diferentes técnicas endoscópicas atualmente existentes, contraindicações e evidência clínica subjacente.

1. Radiofrequência

O sistema Stretta™ (*Mederi Therapeutics*, Norwalk, CT, EUA) utiliza energia de radiofrequência aplicada através de elétrodos colocados ao longo da junção esófago-gástrica (JEG), esfíncter esofágico inferior (EEI) e no cárdia – Figura 1.

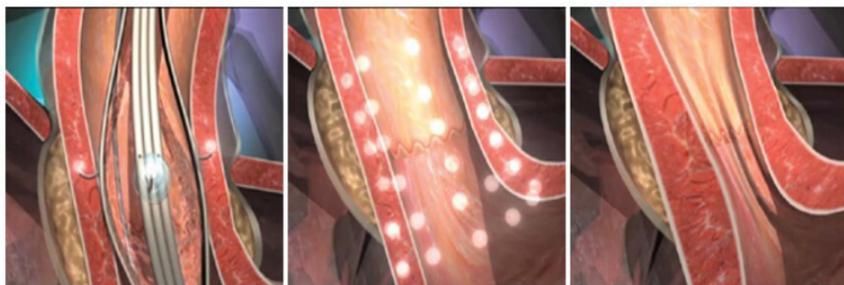


FIGURA 1- Sistema Stretta™ - terapêutica de radiofrequência para o tratamento da DRGE

O mecanismo de ação não está completamente esclarecido, sendo a hipótese da fibrose decorrente da necrose da camada muscular pouco aceite, dadas as baixas temperaturas atingidas. Na verdade, esta técnica parece ter principalmente um efeito neuromodulador, através da regeneração da muscular própria, com subsequente redução no número de relaxamentos transitório-EEI, diminuindo os episódios de refluxo.

Para tal, são utilizadas potências inferiores às utilizadas nas técnicas de ablação da mucosa (465mHz, 2-5W por canal, máximo 80V), resultando em temperaturas inferiores a 100°C na muscular própria, o que não só induz a regeneração tecidual, como reduz os riscos de perfuração.

Esta é uma das terapêuticas endoscópicas anti-refluxo mais estudadas e com maior evidência de eficácia e segurança longo prazo. De facto, numa meta-análise que incluiu 28 estudos com 2468 doentes, o sistema Stretta™ associou-se a melhoria significativa no score GERD-HRQL (*Gastroesophageal Reflux Disease - Health-Related Quality of Life*), a uma redução de 51% dos doentes que utilizavam diariamente IBP, e uma redução do tempo médio de exposição ácida ($\text{pH} < 4$), com menos de 1% de eventos adversos reportados.

No entanto, este procedimento é contra-indicado na presença de hérnia do hiato superior a 3 cm, acalásia ou obstrução da JEG ou pHmetria com impedância sem critérios para refluxo patológico.

2. Laqueação Elástica Anti-Refluxo

A laqueação elástica endoscópica é utilizada para tratar varizes esofágicas desde os anos 80, tendo-se percebido que alguns doentes submetidos a este procedimento melhoravam dos sintomas de DRGE. Com base nos mesmos princípios, a técnica de Laqueação Elástica Anti-refluxo consiste na realização de uma ou mais sessões de laqueação da mucosa adjacente à JEG, com ou sem fixação por *clip*, pretendendo-se estreitar e fortalecer a barreira anti-refluxo através da cicatrização e conseqüente retração mucosa.

Nos últimos anos, foram tentados diferentes protocolos de laqueação com intuito terapêutico para a DRGE refratária (descritos adiante). Uma meta-análise estima um sucesso terapêutico combinado destas técnicas de cerca de 75% aos 12 meses. No entanto, os períodos de seguimento descritos são

ainda curtos (6 a 12 meses), pelo que se desconhece a eficácia a longo prazo. Não foram descritas complicações *major*, nomeadamente hemorragia, perfuração ou disfagia.

2.1 Procedimento C-BLART (*clip band ligation antireflux therapy*)

Realizam-se duas laqueações da mucosa cárdica, fixadas posteriormente com clip, nas posições de 6 e 12 horas. Com a protrusão do tecido cárdico e subsequente formação de cicatriz, o lúmen é reduzido pela constrição das paredes anterior e posterior do cárdia. Esta técnica parece obter uma melhoria significativa no tempo de exposição ao ácido ($\text{pH}<4$), na pontuação de DeMeester e na pressão do EEI, quando comparado com IBP bidário – Figura 2.

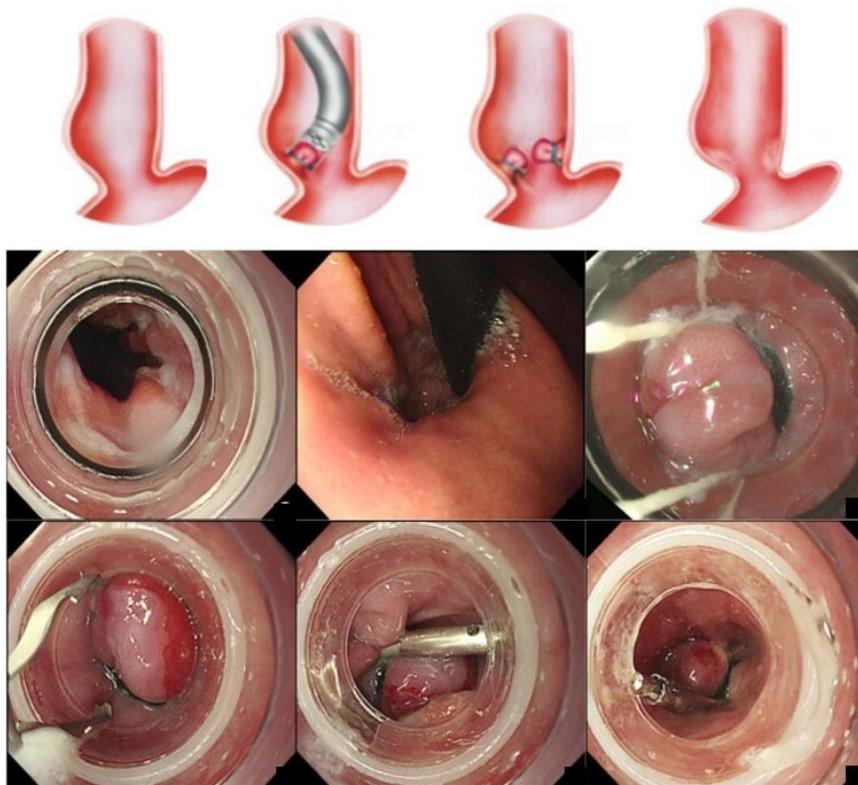


FIGURA 2- Procedimento C-BLART – laqueação e fixação da mucosa do cárdia

2.2 Laqueação dos 4 quadrantes

A técnica consiste na laqueação dos 4 quadrantes ao nível da JEG na primeira sessão endoscópica. Se numa endoscopia de seguimento ainda persistir dilatação da JEG, uma nova sessão de laqueação deve ser repetida até se obter o resultado necessário. Esta técnica parece permitir obter uma melhoria no controlo sintomático, diminuir os episódios de refluxo, aumentar a cicatrização da esofagite e a melhorar qualidade de vida dos doentes, quando comparada com o tratamento com IBP bidário.

2.3 Peroral endoscopic cardiac constriction (PECC)

Nesta técnica, aplicam-se 4-10 elásticos no cárdia proximal, imediatamente inferior à JEG. Para evitar danos no ângulo de His, pode ser evitada a laqueação do cárdia do lado da curvatura maior, aplicando-se, neste caso, em justaposição à curvatura menor, formando duas fileiras de anéis laqueados. Esta terapêutica parece diminuir significativamente o tempo de exposição ácido ($\text{pH} < 4$), melhorar a pontuação de DeMeester, bem como melhorar significativamente a qualidade de vida.

3. Técnicas de Sutura/Plicatura Endoscópica

As técnicas de sutura endoscópica visam reforçar a JEG, formando uma funduplicatura parcial que reforça o EEI, reduzindo o refluxo ácido.

Existem diferentes dispositivos de sutura endoscópica (Endoscopic Suturing Device™, BARD EndoCinch™) que através de uma sutura, aproxima duas pregas de mucosa gástrica próximas ao nível do cárdia. Apesar dos estudos iniciais terem demonstrado a utilidade destes dispositivos no controlo de sintomas da DRGE, é frequente a recidiva precoce dos sintomas, comumente associada à perda de pelo menos uma das suturas.

Este facto, levou ao desenvolvimento de técnicas de sutura transmural *full-thickness* como o GERDx™ (G-SURG GmbH, Seeon-Seebruck, Alemanha). Este sistema permite aplicar um sistema de tração na parede gástrica, a 1cm da JEG, com posterior sutura e plicatura transmural, parecendo ter vantagens em relação a outros procedimentos que envolvam a realização



de funduplicaturas *full-thickness*, nomeadamente a maior simplicidade técnica e menor duração do procedimento. Num ensaio clínico que incluiu 70 doentes seguidos por 3 meses, o GERDx™ revelou-se eficaz na redução dos sintomas de DRGE comparativamente ao grupo controlo (65.7% vs. 2.9%, $p < 0.001$), com efeitos adversos mínimos, que incluíram hematoma e laceração da JEG, pneumonia e dor intratável com necessidade de remoção cirúrgica da sutura.

O His-Wiz (Apollo Group/Olympus Optical, Tokyo, Japan) é um outro dispositivo endoscópico *overtube*, que permite a realização de sutura *full-thickness* e corte automático, obtendo uma rápida plicatura infra-esfincteriana, uma vez que o procedimento é realizado numa única etapa. Parece permitir obter uma melhoria subjetiva dos sintomas de pirose e numa melhoria objetiva na monitorização de pH esofágico. No entanto, a evidência atual inclui ensaios com tamanho amostral muito reduzido (< 10 doentes) e os efeitos parecem reduzir com o tempo, pelo que a eficácia deste procedimento não está totalmente esclarecida. Até ao momento, este dispositivo não é comercializado.

De notar que todas as técnicas supracitadas estão contraindicadas na presença de hérnia de hiato superior a 3 centímetros.

4. *Transoral Incisionless Fundoplication (TIF)*

A Funduplicatura Trans-oral sem Incisão ou *Transoral Incisionless Fundoplication (TIF)* é um procedimento endoscópico realizado sob anestesia geral, no qual é criada uma funduplicatura parcial através da aplicação transmural (*full-thickness*) de *T-fasteners*, que fixam o fundo gástrico ao esófago, criando uma válvula anti-refluxo com 3 a 5 centímetros de comprimento – Figura 3.

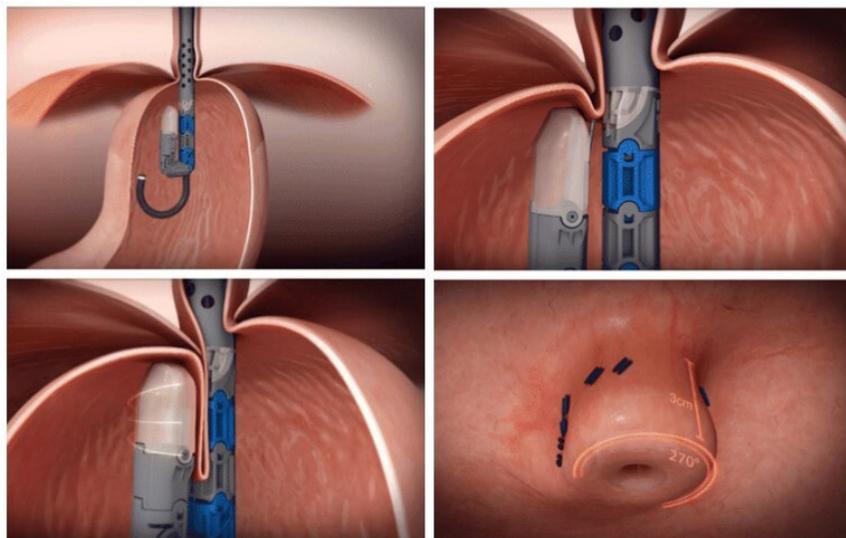


FIGURA 3- Procedimento *Transoral Incisionless Fundoplication* (TIF)

Atualmente, estão licenciados os dispositivos *EsophyX™* (*EndoGastric Solutions, Redmond, aWA, USA*), que cria funduplicatura com 270° à volta da JEG e o *Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler system - MUSE™*, (*Medigus Ltd., Omer, Israel*), em que é criada uma funduplicatura anterior com 180° (semelhante à funduplicatura cirúrgica de Dor-Thal) e é guiada por ecoendoscopia.

A evidência atual revela a eficácia destas técnicas na melhoria dos sintomas de DRGE a curto/médio prazo e redução da necessidade crónica de IBPs. Contudo, são necessários mais estudos de eficácia a longo prazo. Os eventos adversos mais graves reportados são a perfuração esofágica e complicações hemorrágicas em cerca de 2,4% dos doentes.

A TIF apresenta algumas contraindicações, nomeadamente a presença de esofagite erosiva grau C ou D (classificação de Los Angeles), Esófago de Barrett, sintomas de DRGE atípicos ou extra-esofágicos, antecedentes de cirurgia esofágica, esclerose sistémica, varizes esofágicas, estenoses esofágicas, gravidez e amamentação.



5. Mucosectomia Anti-Refluxo (ARMS) e Ablação da Mucosa Anti-Refluxo (ARMA)

A Mucosectomia Anti-Refluxo [ARMS - *Anti-reflux mucosectomy*] consiste na realização de uma ressecção semicircunferencial da mucosa do cárdia à volta da JEG, através de mucosectomia ou disseção da submucosa, enquanto na técnica de Ablação da Mucosa Anti-Refluxo (ARMA) são utilizadas técnicas de ablação endoscópica da camada mucosa do cárdia, mais comumente com árgon plasma – Figura 4.

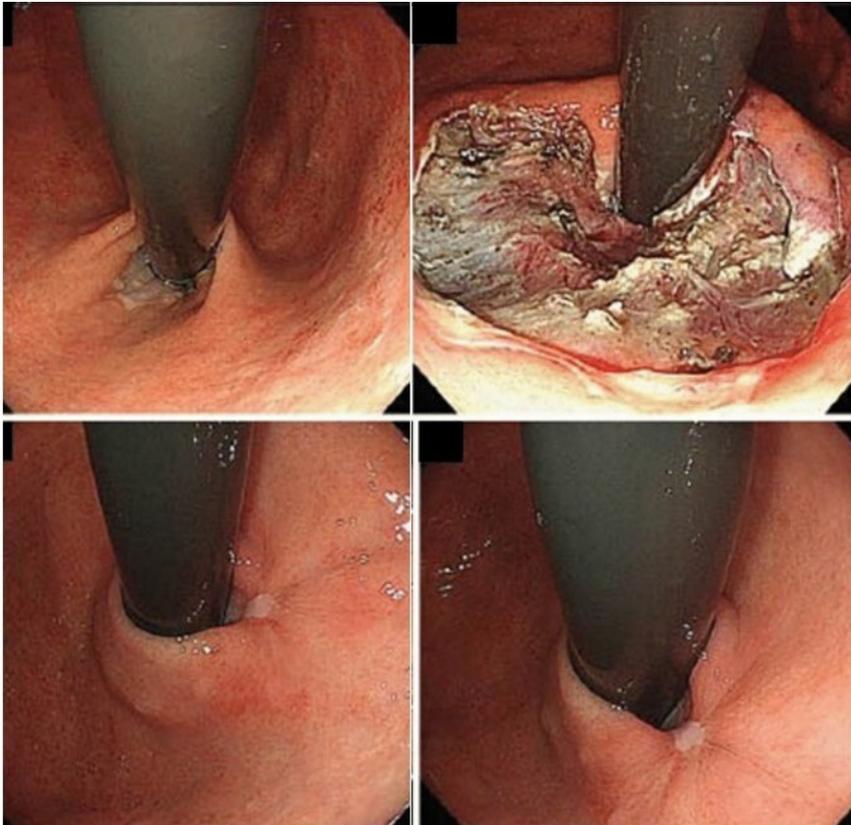


FIGURA 4- Mucosectomia Anti-Refluxo

Subsequentemente, o processo cicatricial induz fibrose e estreitamento da abertura da cárdia, reforçando a barreira anti-refluxo e potenciando a sua função.

Em ambas as técnicas, a mucosa esofágica deve ser poupada e deve ser realizada ablação de 180°-320° no cárdia, em formato de borboleta ou feradura, com uma largura de aproximadamente 1,5 vezes o diâmetro do endoscópio, preservando-se cerca 1 cm de mucosa normal para reduzir o risco de estenose esofágica.

Numa meta-análise que incluiu 307 doentes com DRGE refratária submetidos a ARMS, o sucesso técnico foi de 97.7% (94.6-99.0%; $p < 0.05$) e o sucesso clínico foi de 80.1% (61.6-91.0%, $p < 0.05$), com uma melhoria significativa na qualidade de vida, na sintomatologia reportada pelo *score* de DeMeester e uma redução significativa do tempo de exposição ácida ($\text{pH} < 4$). O perfil de segurança desta técnica é favorável, com as complicações mais frequentemente descritas a incluírem a disfagia (11.4%) e a hemorragia (5%) e a complicação mais grave é a perfuração (<2%). Além do perfil de eficácia e segurança, as principais vantagens da técnica são a sua simplicidade e custo, sem necessidade de equipamentos adicionais e podendo ser realizada numa sala de endoscopia convencional.

Relativamente à ARMA, os estudos existentes também reportaram a efetividade da técnica, com um estudo de 2020, em que 78,6% dos 108 doentes conseguiram suspender IBP após 36 meses. A estenose foi a complicação mais comum, tratada com dilatação por balão. Estudos mais recentes, incluindo um bi-institucional em 2023, reforçam uma taxa de sucesso clínico de 60% aos 6 meses e 70% após 1 ano, com melhorias significativas na qualidade de vida. Este procedimento é considerado acessível, bem tolerado e repetível, tendo um baixo risco de efeitos adversos e complicações, sendo uma alternativa minimamente invasiva para doentes refratários a outras terapêuticas e com maior risco cirúrgico.

Apesar dos resultados promissores, ainda são necessários estudos randomizados e de validação multicêntricos para confirmar a eficácia a longo prazo destas técnicas e definir seu lugar no tratamento da DRGE refratária.



6. Resection And Plication (RAP)

O procedimento anti-refluxo de ressecção e plicatura (*Resection And Plication* - RAP), foi descrito em 2018, e consiste numa combinação da técnica de ARMS com técnicas de plicatura. Neste procedimento, é realizada uma mucosectomia semicircunferencial do EEI e do cárdia, ao longo do eixo posterolateral esquerdo em linha com a curvatura maior, seguida da plicatura transmural da área intervencionada, utilizando um sistema de sutura endoscópica. No estudo-piloto, 10 doentes com DRGE refratária foram submetidos a esta terapêutica, dos quais 8 suspenderam a utilização diária de IBP.

Esta técnica já foi igualmente descrita em doentes com cirurgia gástrica prévia, com elevada taxa de sucesso técnico e resultados clínicos promissores, apesar do curto tempo de seguimento (cerca de 6 meses). A complicação mais frequente foi a estenose esofágica, resolvida com dilatação endoscópica em todos os casos. Assim, parece tratar-se de uma opção eficaz e segura, particularmente para doentes com anatomia gástrica alterada. No entanto, carece de informação acerca de resultados a longo prazo.

7. Estimulação elétrica do Esfíncter Esofágico Inferior

O EndoStim™ (*EndoStim BV, The Hague, Países Baixos*) é um dispositivo que promove o aumento da pressão do EEI através da estimulação elétrica do esfíncter, sendo na maior parte dos estudos colocado por via laparoscópica. Numa pequena série de casos (n=6) com implantação por via endoscópica, através de um túnel da submucosa, obteve-se um aumento significativo da pressão do EEI e não foram relatados eventos adversos, destacando-se apenas um caso de migração precoce do dispositivo. São necessários mais estudos para recomendar a implantação deste dispositivo por via endoscópica.

8. Agentes Injetáveis

Esta opção terapêutica consiste na implantação endoscópica injeção de substâncias na submucosa da região do EEI, com o intuito de incrementar o seu volume e, assim, reforçar a função de barreira do EEI.

Nas últimas décadas, múltiplos potenciais agentes injetáveis foram avaliados em ensaios clínicos, incluindo, o *Enteryx*[™] - uma substância líquida que rapidamente polimeriza e solidifica após ser injetada, o *Durasphere*[®] - um injetável aprovado para a injeção no esfíncter urinário interno para o tratamento da incontinência urinária, o *Plexiglas-polymethylmethacrylate* - utilizado na área da estética como um agente de preenchimento e o *Ga-tekeeper*[™] - uma prótese de hidrogel e poliacrilonitrila que é introduzida endoscopicamente na submucosa do EEI.

No entanto, devido a preocupações com segurança e baixa eficácia a longo prazo, atualmente, não se encontram disponíveis substâncias injetáveis aprovadas para esta indicação.

9. Dispositivo anti-refluxo

O dispositivo anti refluxo *Anti-reflux Device - ARD*[™] (*Syntheon*, Miami, Flórida, EUA) consiste num implante de titânio inserido endoscopicamente na região do cárdia, que visa criar uma aposição transgástrica (*full-thickness*) e (re)criar uma barreira mecânica anti refluxo. Num estudo multicêntrico que incluiu 57 doentes com DRGE grave tratados com este dispositivo, observou-se que ao sexto mês de *follow-up*, 63% tinham suspenso a utilização de IBP e que 79% tinham reportado uma melhoria igual ou superior a 50% no *score* GERD-HRQL. Contudo, observou-se um caso de perfuração gástrica intra-procedimento com necessidade de resolução cirúrgica. Apesar dos resultados preliminares promissores, este dispositivo não chegou a avançar para a fase de comercialização.



Bibliografia

1. Loganathan, P., Gajendran, M., Perisetti, A., Goyal, H., Mann, R., Wright, R., ... & Umopathy, C. Endoscopic Advances in the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Medicina*. 2024, 60(7),1120.
2. Auyang, E.D.; Carter, P.; Rauth, T.; Fanelli, R.D. SAGES clinical spotlight review: Endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg. Endosc.* 2013, 27, 2658–2672
3. UCI Health. (n.d.). Stretta treatment for GERD. UCI Health. <https://www.ucihealth.org/medical-services/esophageal-disease/gerd/stretta-treatment-for-gerd>
4. Triadafilopoulos, G. Stretta: A valuable endoscopic treatment modality for gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 7730–7738
5. Yan, C.; Liang, W.T.; Wang, Z.G.; Hu, Z.W.; Wu, J.M.; Zhang, C.; Chen, M.P. Comparison of Stretta procedure and toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease-related extra-esophageal symptoms. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 12882–12887.
6. Fass, R.; Cahn, F.; Scotti, D.J.; Gregory, D.A. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg. Endosc.* 2017, 31, 4865–4882.
7. Funk, L.M.; Zhang, J.Y.; Drosdeck, J.M.; Melvin, W.S.; Walker, J.P.; Perry, K.A. Long-term cost-effectiveness of medical, endoscopic and surgical management of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 2015, 157, 126–136.
8. Yeh JH, Lee CT, Hsu MH, Lin CW, Hsiao PJ, Chen CL, Wang WL. Antireflux mucosal intervention (ARMI) procedures for refractory gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022 Apr 29;15:17562848221094959. doi: 10.1177/17562848221094959. PMID: 35509424; PMCID: PMC9058334.
9. Liu S, Chai N, Zhai Y, Zou J, Feng X, Li Z, Li L, Zhang X, Wang X, Wang S, Linghu EQ. New treatment method for refractory gastroesophageal reflux disease (GERD): C-BLART (clip band ligation anti-reflux therapy)-a short-term study. *Surg Endosc.* 2020 Oct;34(10):4516-4524. doi: 10.1007/s00464-019-07238-3. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31728750.
10. Liu, S., Chai, N., Zhai, Y., Zou, J., Feng, X., Li, Z., ... & Linghu, E. Q. (2020). New treatment method for refractory gastroesophageal reflux disease (GERD): C-BLART (clip band ligation anti-reflux therapy) — a short-term study. *Surgical Endoscopy*, 34, 4516-4524.
11. Seleem WM, Hanafy AS, Mohamed SI. Endoscopic management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Apr;53(4):390-397. doi: 10.1080/00365521.2018.1445775. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29488430.
12. Hu HQ, Li HK, Xiong Y, Zhang XB, Zhi JL, Wang XX, Ling-Hu EQ. Peroral endoscopic cardiac constriction in gastroesophageal reflux disease. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(15):e0169. doi: 10.1097/MD.00000000000010169. PMID: 29642142; PMCID: PMC5908561.
13. Li ZT, Ji F, Han XW, Zhang R, Chen LD, Li CX, Yuan LL, Wang ZG, Liu KD. Endoscopic cardiac constriction with band ligation in the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: a preliminary feasibility study. *Surg Endosc.* 2021 Jul;35(7):4035-4041. doi: 10.1007/s00464-021-08397-y. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33881623; PMCID: PMC8195937.

14. Jiang W, Chen G, Dong C, Zhu S, Pan J, Liu Z, Li M, Yu C, Shen Z. The safety and efficacy of peroral endoscopic cardiac constriction in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol.* 2022 Jul;57(7):878-883. doi: 10.1080/00365521.2022.2039285. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35196940.
15. Loganathan P, Gajendran M, Perisetti A, Goyal H, Mann R, Wright R, Saligram S, Thosani N, Umaphathy C. Endoscopic Advances in the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Medicina (Kaunas).* 2024 Jul 11;60(7):1120.
16. Lee D, Chang K. Endoscopic Management of GERD. *Digestive Diseases and Sciences* 67, 1455–1468 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07390-2>
17. Kalapala, R.; Karyampudi, A.; Nabi, Z.; Darisetty, S.; Jagtap, N.; Ramchandani, M.; Gupta, R.; Lakhtakia, S.; Goud, R.; Venkat Rao, G.; et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of PPI-dependent GERD: Results from a randomised, sham controlled trial. *Gut* 2022, 71, 686–694.
18. Sud, Randhir & Puri, Rajesh & Chung, Sydney & Cotton, Peter & Christopher, Gostout & Hawes, Robert & Kalloo, Anthony & Kantsevov, Sergei & Pasricha, Pankaj. (2006). The His-Wiz Antireflux Procedure Results in Symptomatic and pH Improvement At 1 Year of Follow-Up. *Gastrointestinal Endoscopy - GASTROINTEST ENDOSCOP.* 63. 10.1016/j.gie.2006.03.213.
19. Fass R. An Overview of Transoral Incisionless Fundoplication and Magnetic Sphincter Augmentation for GERD. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017 Jan;13(1):50-52. PMID: 28420946; PMCID: PMC5390325.
20. Weusten BLAM, Barret M, Bredenoord AJ, Familiari P, Gonzalez JM, van Hooft JE, Lorenzo-Zúñiga V, Louis H, Martinek J, van Meer S, Neumann H, Pohl D, Prat F, von Renteln D, Savarino E, Sweis R, Tack J, Tutuiian R, Ishaq S. Correction: Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders - part 2: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2020 Jul;52(7):C7. doi: 10.1055/a-1201-7524. Epub 2020 Jun 24. Erratum for: *Endoscopy.* 2020 Jul;52(7):600-614. doi: 10.1055/a-1171-3174. PMID: 32580233
21. Shibli, F., & Fass, R. (2021). Endoscopic anti-reflux procedures: ready for clinical use?. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 19(3), 399-420.
22. Huang X, Chen S, Zhao H, Zeng X, Lian J, Tseng Y, Chen J. Efficacy of transoral incisionless fundoplication (TIF) for the treatment of GERD: a systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017 Mar;31(3):1032-1044. doi: 10.1007/s00464-016-5111-7. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27495332.
23. Quader, F.; Gyawali, C.P. RECENT advances in endoscopic treatments for gastroesophageal reflux disease. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2020, 18, 504–517.
24. Nabi, Z.; Reddy, D.N. Endoscopic Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Revisited. *Clin. Endosc.* 2016, 49, 408–416.
25. Inoue H, Tanabe M, de Santiago ER, Abad MRA, Shimamura Y, Fujiyoshi Y, Ueno A, Sumi K, Tomida H, Iwaya Y, Ikeda H, Onimaru M. Anti-reflux mucosal ablation (ARMA) as a new treatment for gastroesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors: a pilot study. *Endosc Int Open.* 2020 Feb;8(2):E133-E138. doi: 10.1055/a-1031-9436. Epub 2020 Jan 22. PMID: 32010745; PMCID: PMC6976329.

26. Zhu, X., & Shen, J. (2024). Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease. *European Journal of Medical Research*, 29(1), 185.
27. Klimczak T, Strzelczyk J. Endoscopic anti-reflux mucosectomy (ARMS) and endoscopic anti-reflux ablation (ARMA) as a potential treatment for gastroesophageal reflux-preliminary report. *Pol Pregl Chir* 2023; 96 (0):1-5.
28. Garg, R.; Mohammed, A.; Singh, A.; Schleicher, M.; Thota, P.N.; Rustagi, T.; Sanaka, M.R. Anti-reflux mucosectomy for refractory gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Endosc. Int. Open* 2022, 10, E854–E864.
29. Sumi, K.; Inoue, H.; Kobayashi, Y.; Iwaya, Y.; Abad, M.R.A.; Fujiyoshi, Y.; Shimamura, Y.; Ikeda, H.; Onimaru, M. Endoscopic treatment of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease with anti-reflux mucosectomy: Experience of 109 cases. *Dig. Endosc.* 2021, 33, 347–354.
30. Hernández Mondragón OV, Zamarripa Mottú RA, García Contreras LF, Gutiérrez Aguilar RA, Solórzano Pineda OM, Blanco Velasco G, Murcio Perez E. Clinical feasibility of a new antireflux ablation therapy on gastroesophageal reflux disease (with video). *Gastrointest Endosc.* 2020 Dec;92(6):1190-1201. doi: 10.1016/j.gie.2020.04.046. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32343977.
31. Shimamura Y, Inoue H, Tanabe M, Ushikubo K, Yamamoto K, Kimoto Y, Nishikawa Y, Ando R, Sumi K, Navarro MJ, Teruel Sanchez-Vegazo C, Peñas B, Parejo S, Martínez Sánchez A, Vazquez-Sequeiros E, Onimaru M, Albillos A, Rodríguez de Santiago E. Clinical outcomes of anti-reflux mucosal ablation for gastroesophageal reflux disease: Na international bi-institutional study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024 Jan;39(1):149-156. doi: 10.1111/jgh.16370. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37787176.
32. Benias PC, D'Souza L, Lan G, Gluckman C, Inamdar S, Trindade AJ, Miller LS, Carr-Locke DL. Initial experience with a novel resection and plication (RAP) method for acid reflux: a pilot study. *Endosc Int Open.* 2018 Apr;6(4):E443-E449. doi: 10.1055/s-0044-101453. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29607397; PMCID: PMC5876037.
33. Walsh PR, Lamba M, Benias P, Lafta A, Hopkins G. Feasibility of resection and plication “RAP” technique for management of medically refractory GERD in patients with altered gastric anatomy. *Endosc Int Open.* 2021 Sep 16;9(10):E1549-E1555. doi: 10.1055/a-1535-1279. PMID: 34540549; PMCID: PMC8445683.
34. Rodríguez, L.; Rodríguez, P.A.; Gómez, B.; Netto, M.G.; Crowell, M.D.; Soffer, E. Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in treating GERD: Long-term 3-year results. *Surg. Endosc.* 2016, 30, 2666–2672.
35. Aslam N, Telese A, Sehgal V, et al. Minimally invasive endoscopic therapies for gastro-oesophageal reflux disease. *Frontline Gastroenterology* 2023; 14:249-257
36. Ramage, J.I.; Rothstein, R.I.; Edmundowicz, S.A.; Chen, Y.K.; Lehman, G.A.; Fennerty, M.B.; Sharma, V.K.; Carr-Locke, D.L.; Gostout, C.J. Endoscopically Placed Titanium Plicator for GERD: Pivotal Phase—Preliminary 6-Month Results. *Gastrointest. Endosc.* 2006, 63, AB126



The background is a light blue color with various abstract shapes and patterns. There are several circles in different colors: a small orange circle in the top left, a large red circle in the top right, a teal circle with a dark blue bottom half in the middle right, and a white circle in the bottom left. There are also wavy lines in black, orange, and red, and a dark blue pill-shaped shape. A white curved shape, possibly representing a surgical instrument or a stylized letter, is on the right side. A hand in a white surgical glove is visible on the left side, holding a dark blue object. The text is centered in the middle of the page.

Capítulo

7.

Terapêutica Cirúrgica

Capítulo

7.

Terapêutica Cirúrgica

Autores

Maria Inês Viegas
António Bastos
Carlos Borges Chaves
Luís Pedro Santos
David Tomás
Sara Lopes





1. Introdução

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma das doenças mais comuns em todo o mundo. O recente aumento da prevalência tem-se traduzido num maior impacto nos serviços de saúde a nível financeiro e consumo de recursos, além de prejudicar significativamente a qualidade de vida dos doentes.

Embora o tratamento médico (predominantemente com inibidores da bomba de prótons - IBP), que constitui a primeira linha terapêutica farmacológica no tratamento da DRGE, seja relativamente eficaz no tratamento dos sintomas e complicações, têm sido reportados efeitos adversos, como défices nutricionais, aumento do risco para infeções e osteoporose. Uma percentagem significativa de doentes, entre 25% e 42%, não responde ou tem apenas uma resposta parcial a este tipo de terapêutica. Para este grupo de doentes refratários ao tratamento médico ou que não desejam uma terapêutica de manutenção a longo prazo, a cirurgia antirrefluxo, nomeadamente a funduplicatura laparoscópica, demonstrou-se como uma alternativa eficaz no controlo a longo prazo dos sintomas e/ou complicações, preconizada nas diversas recomendações internacionais. Estes procedimentos envolvem a criação de uma barreira antirrefluxo utilizando uma porção do estômago e a escolha do tratamento cirúrgico, bem como o seu sucesso, depende de uma avaliação cuidadosa e de uma seleção criteriosa dos doentes, carecendo de um conjunto abrangente de exames pré-operatórios.

A decisão do tipo de funduplicatura (completa ou parcial), incorporação de cirurgia robótica e outros aspectos técnicos depende de vários fatores, nomeadamente exames pré-operatórios, sintomas do doente e a preferência do cirurgião, existindo alguns estudos comparativos da sua eficácia.

O tratamento cirúrgico também ganha destaque nos doentes com obesidade mórbida, muito frequentemente associada com DRGE, com 2,5x maior probabilidade da presença de sintomas neste grupo de doentes. Neste contexto, a cirurgia da obesidade, nomeadamente o bypass gástrico em Y de Roux, surge como alternativa à funduplicatura ou como tratamento de resgate.



Por fim, apresentam-se novas técnicas cirúrgicas como a amplificação magnética do esfíncter (AMS), que consiste na formação de uma barreira antirrefluxo com recurso a ímanes, tendo já demonstrado bons resultados no controlo de sintomas a longo prazo.

O presente capítulo tem como objetivo explorar as várias opções cirúrgicas disponíveis para o tratamento da DRGE, as indicações para cada uma delas, e discutir os resultados e complicações associadas.

2. Indicações cirúrgicas

A cirurgia antirrefluxo (funduplicatura total/parcial) está recomendada em doentes com DRGE para alívio sintomático, incremento da qualidade de vida, aumentar *outcomes* a longo prazo e é amplamente realizada nos países ocidentais, entre os quais se inclui Portugal.

Segundo a SAGES (*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*), em doentes adultos com DRGE crónica com refratariedade a terapêutica médica, com sintomas típicos, a funduplicatura (apesar de em baixo grau de evidência) pode ser considerada comparativamente com o uso crónico de medicação diminuidora da secreção ácida gástrica.

Adicionalmente, a funduplicatura em doentes com sintomas extraesofágicos, apesar de a evidência ser pouco robusta, parece ser uma boa opção em doentes com resposta incompleta a inibidores da secreção ácida, uma vez que diminui o refluxo laringofaríngeo.

A escolha entre a funduplicatura parcial e total deve ser realizada conforme as preferências de cada indivíduo, uma vez que as duas técnicas parecem ter eficácias comparáveis. Por exemplo, em doentes que valorizam mais a melhoria do refluxo em relação ao risco de disfagia, deverá ser preferida a funduplicatura total, e inversamente, em doentes que preferem uma cirurgia com risco de disfagia mínimo, a funduplicatura parcial deverá ser oferecida.

Alternativamente, a implantação de anel magnético (IAM) no esófago evidenciou ser superior aos IBPs a curto prazo num Ensaio Clínico Randomizado (nível de evidência moderada), apesar de não haver dados de efeitos indesejados e a longo prazo e, por isso, não se poder recomendar *ad inicio*.



Se o doente for candidato a cirurgia, e considerando que estudos realizados até à data mostram que a fundoplicatura de Nissen e a IAM demonstram eficácias e efeitos indesejáveis comparáveis, a escolha entre as duas deve ser realizada caso a caso, tendo em conta fatores como o IMC e a dismotilidade esofágica (CI relativas a IAM). Não existem dados que comparem a fundoplicatura parcial com a IAM.

Em doentes obesos com $\text{IMC} \geq 35$ e DRGE com sintomas típicos, pode haver um benefício tanto da fundoplicatura como do Bypass em Y de Roux (RYGB), carecendo de estudos comparativos robustos. Adicionalmente, em doentes com $\text{IMC} \geq 50$, deve ser preferido o RYGB pelos benefícios adicionais a nível de redução de peso e resolução de comorbilidades.

A FIGURA 1, ilustra um algoritmo tipo de abordagem ao doente com DRGE com sintomas típicos e atípicos.



FIGURA 1 - Algoritmo de abordagem ao doente com sintomas de Refluxo Gastroesofágico, adaptado de Slater et al., 2023 ; Legenda: RGE – Refluxo Gastroesofágico; EDA – Endoscopia Digestiva Alta; DRGE – Doença de RGE; RYGB – Bypass em Y de Roux; IAM – Implantação de Anel Magnético;



3. Avaliação pré-operatória

É fundamental a correta identificação de doentes com DRGE refratária previamente a uma intervenção cirúrgica. Após uma adequada história clínica e exame físico deve haver otimização da toma de IBP: avaliar a *compliance* e confirmar a sua toma 30 a 60 minutos antes do pequeno-almoço e do jantar. Posteriormente, deverá ser realizada **Endoscopia Digestiva Alta** no sentido de avaliar a presença de esofagite péptica grau C ou D ou esôfago de Barrett e exclusão de diagnósticos alternativos. A esofagite eosinofílica é identificada em 1 a 8% destes doentes. É importante a suspensão temporária do IBP prévia à endoscopia, pois com a sua toma há uma menor probabilidade de identificar esofagite e mascara a presença de achados histológicos na esofagite eosinofílica.

A **pHmetria** identifica doentes com refluxo ácido, refluxo não ácido, controlo adequado do ácido e sintomas persistentes, e indivíduos com parâmetros normais. A pHmetria pode ser executada após suspensão de IBP ou sob a terapêutica:

a) Suspensão de IBP:

- A) doentes tratados empiricamente (sem diagnóstico objetivo de DRGE);
- B) suspeita baixa de sintomas relacionados com DRGE;
- C) proposta para terapêutica cirúrgica sem achados endoscópicos prévios de DRGE e refratários a tratamento médico.

b) Sob toma de IBP:

- A) proposta para terapêutica cirúrgica e achados endoscópicos prévios de DRGE refratários a tratamento médico.

O racional para a realização de pHmetria sob IBP deve-se ao facto de que a documentação de refluxo ácido anormal persistente sob IBP ou a associação positiva de sintomas e episódios de refluxo, dá segurança na decisão de avançar para uma intervenção cirúrgica.

Alguns pacientes com doenças da motilidade – acalásia ou espasmo distal esofágico – reportam sintomas de pirose. Alguns estudos demonstram que 1 a 3% dos doentes com DRGE refratária têm acalásia, 3% têm aperistal-se esofágica e em casos mais raros poderá haver ruminação ou eructação



supragástrica. Estes doentes têm uma resposta precária às cirurgias anti-refluxo, pois não é dirigido ao problema. Portanto, na DRGE refratária, a **Manometria Esofágica de Alta Resolução** deve ser sempre realizada.

A identificação de pacientes com uma verdadeira DRGE refratária é crucial porque as cirurgias anti-refluxo apenas se aplicam neste grupo. Os doentes podem ser refratários à terapêutica por apresentarem outra patologia de base, como por exemplo: perturbações funcionais, ruminação, perturbações da motilidade, esofagite eosinofílica, etc. Portanto, no sentido da exclusão destas patologias, antes de qualquer intervenção terapêutica deverão ser realizados: **Endoscopia Digestiva Alta, pHmetria e Manometria Esofágica de Alta Resolução**. Em doentes com sintomas atípicos ou extra-esofágicos de DRGE poderá ser equacionado a realização de **pHimpedanciometria** se disponível.

4. Fundoplicatura

A fundoplicatura é uma técnica cirúrgica que permite restabelecer a barreira anatómica antirefluxo gastroesofágico, constituindo um tratamento eficaz para os sintomas relacionados com o refluxo ácido e não ácido, obviando a necessidade de terapêutica médica a longo prazo. Neste procedimento, é reduzida a hérnia do hiato para o abdómen, reconstruído o hiato diafragmático e, simultaneamente, mobilizado o fundo gástrico para construir uma fundoplicatura à volta do esófago distal, reforçando o esfíncter esofágico inferior. A cirurgia pode ser realizada por laparoscopia ou cirurgia robótica, com igual eficácia e segurança, pelo que a decisão depende da experiência do cirurgião. Em doentes com esófago curto, pode ser necessário criar um neoesófago, através de um procedimento denominado Collis, por forma a permitir que a fundoplicatura fique posicionada no abdómen, sob uma tensão mínima, reduzindo a probabilidade de falência do procedimento.

A fundoplicatura cirúrgica é mais eficaz do que o tratamento médico no controlo dos sintomas relacionados com o refluxo, associando-se a uma menor necessidade de inibidores da bomba de prótons (IBP) a longo prazo, definido por um intervalo superior a 5 anos. Numa metanálise que incluiu



5 estudos randomizados controlados (RCTs) com 748 doentes, o controlo dos sintomas a longo prazo foi de 79.2% no grupo dos doentes submetidos a cirurgia, enquanto no grupo médico esta taxa foi de 62.6%. A mesma metanálise avaliou a necessidade de toma de IBP a longo prazo, incluindo 3 estudos RCTs com 572 doentes, mostrando que 25% dos doentes operados estavam sob IBP, enquanto que esta taxa foi de 72% no grupo médico. Relativamente a complicações, a fundoplicatura associa-se a uma maior taxa de complicações a curto prazo. Na metanálise já mencionada, a taxa de complicações foi determinada através da análise de 5 RCTs com 1129 doentes, revelando uma taxa de 10.5% no grupo da cirurgia e de 7.5% no grupo médico.

Existem dois tipos de fundoplicatura, a total ou de Nissen e a parcial. Atualmente, é recomendada a realização de fundoplicatura parcial, uma vez que apresenta igual eficácia no controlo dos sintomas e melhoria da qualidade de vida, com uma menor taxa de complicações. Numa metanálise recente que incluiu 8 RCTs com 605 doentes submetidos fundoplicatura parcial e 607 doentes submetidos fundoplicatura total, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na recorrência de refluxo pós operatório, grau de satisfação dos doentes e necessidade de toma de IBP a longo prazo. As taxas de reintervenção cirúrgica foram similares entre os dois grupos. No entanto, os doentes submetidos a fundoplicatura parcial apresentaram menos disfagia e distensão abdominal pós operatória. Não obstante, a decisão deve ser individualizada e partilhada com o doente.

A fundoplicatura parcial pode ser anterior (Dor) ou posterior (Toupet). Numa metanálise que incluiu 9 RCTs com 840 doentes, a fundoplicatura posterior associou-se a um melhor controlo dos sintomas, enquanto que a anterior se associou a um menor risco de disfagia pós operatória. Não foram encontradas diferenças quanto à necessidade de reintervenção cirúrgica.

Em doentes com doenças da motilidade esofágica, a fundoplicatura parcial deve ser preferida, dado a menor incidência de disfagia pós operatória, sem compromisso da eficácia.



A sintomatologia pós-operatória deve ser cuidadosamente discutida com o doente. Uma fundoplicatura total hipercontinente pode resultar em sequelas pós-operatórias como disfagia e dificuldade de eructação. As fundoplicaturas parciais procuram a associação entre uma prevenção eficaz do refluxo com uma resistência mínima ao trânsito esofágico. Contudo, é expectável o surgimento de disfagia ligeira de forma temporária após a cirurgia. Apenas 10% dos doentes desenvolvem sintomatologia de carácter recorrente, com indicação para manometria e pHmetria nestes casos.

Neste sentido, a abordagem dos vasos gástricos curtos na fundoplicatura é um tema controverso, uma vez que a sua execução depende das preferências do doente, assim como de critérios técnicos e anatómicos. A justificação inerente à laqueação destes vasos, e consequentemente da mobilização completa do fundo gástrico, é facilitar a construção de uma fundoplicatura mais laxa. Por outro lado, a sua laqueação pode conduzir à secção de fibras aferentes do nervo vago, que inervam o fundo do estômago, comprometendo o reflexo da eructação e causando, consequentemente, maior distensão abdominal.

Se o alívio dos sintomas de pirose for mais valorizado do que o risco de distensão abdominal a longo prazo ou de complicações perioperatórias, como hemorragia, a laqueação dos vasos gástricos curtos poderá ser considerada. No entanto, se a melhoria dos sintomas derivados da doença de refluxo não superar os riscos previamente mencionados, a laqueação dos vasos gástricos proximais poderá ser evitada. Adicionalmente, as variações anatómicas e a experiência técnica podem comprometer a sua execução. Tendo em conta a fraca evidência sobre esta temática, a recomendação relativamente à laqueação dos vasos gástricos curtos é limitada.

5. Amplificação magnética do esfíncter

A implantação de anel magnético (IAM) no esófago com o dispositivo LINX® foi desenvolvida como uma alternativa terapêutica menos complexa e mais facilmente reversível para a DRGE, comparativamente com



a funduplicatura. Esta técnica cirúrgica minimamente invasiva consiste na colocação de um anel de contas de titânio com núcleos magnéticos no esôfago distal para reforçar o esfíncter esofágico inferior e prevenir o refluxo. Assim, uma limitação associada à implantação deste dispositivo é que os doentes não podem ser submetidos a ressonância magnética em sistemas com campos magnéticos >1,5 Tesla. Um estudo randomizado demonstrou a superioridade inequívoca da IAM no esôfago em comparação com o tratamento com IBP duas vezes ao dia para o controlo sintomático. Nessa análise, 152 doentes com regurgitação moderada a grave, apesar do tratamento diário sob IBP, foram aleatoriamente distribuídos para receber IBP duas vezes ao dia (n=102) ou IAM (n=50), e a IAM foi adicionalmente proposta aos doentes no grupo do IBP duas vezes ao dia que mantiveram sintomatologia persistente após 6 meses. Ao fim de um ano, o controlo sintomático foi alcançado em 72 dos 75 doentes (96%) no grupo da IAM, porém em apenas 8 dos 43 doentes tratados com IBP (19%). A IAM não foi associada a nenhum evento peri-operatório, explante de dispositivo, erosões ou migrações. Atualmente não existem ensaios randomizados que comparem diretamente a IAM com a funduplicatura laparoscópica. No entanto, estudos de coorte observacionais, revisões sistemáticas e metanálises demonstraram que, em comparação com a funduplicatura, a IAM tem tempos operatórios e internamentos hospitalares mais curtos. Não parecem haver diferenças significativas entre a IAM e a funduplicatura em termos de controlo dos sintomas de DRGE, utilização de IBP no pós-operatório, complicações graves, incluindo disfagia, e taxas de reoperação. Apesar de representar uma preocupação, o risco de erosão do dispositivo parece ser raro e, quando necessário, abordado de forma segura. Um estudo que incluiu mais de 9,000 dispositivos mostrou um risco de erosão de cerca de 0,3% aos 4 anos, com um tempo mediano para erosão de 26 meses, sendo que a maioria ocorreu entre 1 a 4 anos após implantação. Os dispositivos erodidos foram removidos por uma combinação de métodos endoscópicos e laparoscopia, sem complicações graves a reportar. Resumidamente, a IAM no esôfago parece representar uma alternativa segura e eficaz à funduplicatura laparoscópica.



6. Bypass gástrico em Y de Roux

A DRGE está fortemente associada à obesidade, sendo que a sua prevalência é até seis vezes superior em indivíduos com IMC >35. Por um lado, a obesidade condiciona desafios técnicos e dificulta a cirurgia de funduplicatura e, por outro, após a sua realização, a pressão intra-abdominal elevada pode resultar em disrupção e herniação da funduplicatura, complicações cirúrgicas e resultados insatisfatórios. O RYGB pode controlar a DRGE em pacientes obesos, presumivelmente porque a bolsa gástrica criada durante o procedimento produz muito menos ácido do que um estômago intacto e porque a longa ansa eferente que o acompanha previne o refluxo biliar. Considerando a percepção generalizada entre os cirurgiões de que a funduplicatura tem resultados pouco favoráveis em doentes obesos, e ao facto de o RYGB ter demonstrado tanto controlar o refluxo como induzir perda de peso, o RYGB passou a ser considerado a cirurgia antirrefluxo de preferência para doentes obesos, sendo utilizado como um procedimento antirrefluxo primário ou como resgate após uma funduplicatura mal sucedida. No entanto, existe uma controvérsia considerável em relação ao papel do RYGB como procedimento antirrefluxo *ad initio* neste grupo específico de doentes, pois não existem ensaios randomizados que comprovem a sua superioridade em relação à funduplicatura. Esta controvérsia tem por base os resultados discrepantes relativamente aos desfechos e as taxas de complicações da funduplicatura em pacientes obesos. Enquanto que alguns estudos reportam resultados precários da funduplicatura em doentes obesos, outros não demonstram diferenças significativas entre doentes obesos e não obesos. Outras razões para esta indefinição prendem-se com o facto do RYGB, apesar de ter inúmeros benefícios, ser um procedimento tecnicamente difícil e que pode resultar em complicações pós-cirúrgicas graves. Adicionalmente, um estudo de coorte recente que incluiu cerca de 2500 doentes colocou em causa a eficácia do bypass gástrico no controlo sintomático da DRGE ao demonstrar uma taxa de recorrência de refluxo de 48,8% aos 2 anos após cirurgia. Não obstante toda a incerteza e após ponderar os riscos/benefícios associados a esta intervenção cirúrgica, o RYGB deve ser considerado como uma alternativa no tratamento dos doentes obesos com DRGE, sobretudo se IMC>50, pelos benefícios cumulativos em termos de redução de peso e otimização das comorbilidades.



Conclusão

A gestão cirúrgica da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) tem sido refinada por recomendações baseadas em evidência recente que propõem um algoritmo de tratamento para otimizar o cuidado dos doentes. A avaliação inicial detalhada dos sintomas do doente e a realização de exames pré-operatórios adequados, são fatores chave para uma criteriosa seleção dos doentes e decisão do procedimento ideal com o objetivo de obter os melhores resultados clínicos. A funduplicatura e a amplificação magnética do esfíncter (AMS) são opções viáveis no controlo de sintomas de doentes refratários ao tratamento médico ou com pouca adesão terapêutica. Nos doentes com obesidade mórbida deve ser considerado o bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) para benefícios adicionais, como perda de peso e resolução de comorbidades. Novos estudos com ensaios clínicos randomizados permitirão guiar uma abordagem mais eficaz e dirigida no tratamento cirúrgico da DRGE, com potencial para melhorar a qualidade de vida dos doentes.



Bibliografia

1. El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C., & Dent, J. (2014). Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut*, 63, 871–880.
2. Shaheen, N. J., Hansen, R. A., Morgan, D. R., et al. (2006). The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *American Journal of Gastroenterology*, 101, 2128–2138.
3. Chubineh, S., & Birk, J. (2012). Proton pump inhibitors: The good, the bad, and the unwanted. *Southern Medical Journal*, 105, 613–618.
4. Scarpellini, E., Ang, D., Pauwels, A., De Santis, A., Vanuytsel, T., & Tack, J. (2016). Management of refractory typical GERD symptoms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13, 281–294.
5. Katz, P. O., Gerson, L. B., & Vela, M. F. (2013). Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*, 108, 308–328.
6. Stefanidis, D., Hope, W. W., Kohn, G. P., et al. (2010). Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgical Endoscopy*. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1267-8>
7. Patti, M. G., Allaix, M. E., & Fisichella, P. M. (2015). Analysis of the causes of failed antireflux surgery and the principles of treatment: A review. *JAMA Surgery*, 150, 585–590.
8. Higgins, R. M., & Gould, J. C. (2020). The pros and cons of partial versus total fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 30, 117–120.
9. Du, X., Hu, Z., Yan, C., Zhang, C., Wang, Z., & Wu, J. (2016). A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270°) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults. *BMC Gastroenterology*, 16, 88.
10. Delshad, S. D., Almario, C. V., Chey, W. D., & Spiegel, B. M. R. (2020). Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms. *Gastroenterology*, 158, 1250–1261.e2.
11. Joseph, S., Vandruff, V. N., Amundson, J. R., Che, S., Zimmermann, C., Ishii, S., Kuchta, K., Denham, W., Linn, J., Hedberg, H. M., & Ujiki, M. B. (2024). Roux-en-Y gastric bypass versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease in patients with obesity results in comparable outcomes. *Surgery*, 175(3), 587–591. <https://doi.org/10.1016/J.SURG.2023.10.031>
12. Saino, G., Bonavina, L., Lipham, J. C., Dunn, D., & Ganz, R. A. (2015). Magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux at 5 years: Final results of a pilot study show long-term acid reduction and symptom improvement. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 25(10), 787–792. <https://doi.org/10.1089/lap.2015.0394>
13. Seo, H. S., Choi, M., Son, S. Y., Kim, M. G., Han, D. S., & Lee, H. H. (2018). Evidence-based practice guideline for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease 2018. *Journal of Gastric Cancer*, 18(4), 313–327. <https://doi.org/10.5230/jgc.2018.18.e41>
14. Slater, B. J., Dirks, R. C., McKinley, S. K., Ansari, M. T., Kohn, G. P., Thosani, N., Qumseya, B., Billmeier, S., Daly, S., Crawford, C., Ehlers, A. P., Hollands, C., Palazzo, F., Rodriguez, N., Train, A., Wassenaar, E., Walsh, D., Pryor, A. D., & Stefanidis, D. (2021). SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surgical Endoscopy*, 35(9), 4903–4917. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08625-5>



15. Slater, B. J., Collings, A., Dirks, R., Gould, J. C., Qureshi, A. P., Juza, R., Rodríguez-Luna, M. R., Wunker, C., Kohn, G. P., Kothari, S., Carslon, E., Worrell, S., Abou-Setta, A. M., Ansari, M. T., Athanasiadis, D. I., Daly, S., Dimou, F., Haskins, I. N., Hong, J., Krishnan, K., Marks, J. M. (2023). Multi-society consensus conference and guideline on the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surgical Endoscopy*, 37(2), 781–806. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09817-3>
16. Spechler, S. J., Hunter, J. G., Jones, K. M., et al. (2019). Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *New England Journal of Medicine*, 381(16), 1513–1523.
17. Anis, K., Chandnani, A., Ahmed, M. U., et al. (2019). Retrospective analysis of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Cureus*, 11(7), e5252.
18. García-Compeán, D., González González, J. A., Marrufo García, C. A., et al. (2011). Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Digestive and Liver Disease*, 43(3), 204–208.
19. Poh, C. H., Gasiorowska, A., Navarro-Rodriguez, T., et al. (2010). Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointestinal Endoscopy*, 71(1), 28–34.
20. Veerappan, G. R., Perry, J. L., Duncan, T. J., et al. (2009). Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: A prospective study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(4), 420–426.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.01.013>
21. Gyawali, C. P., & Fass, R. (2018). Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 154(2), 302–318. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.047>
22. Hoppo, T., Sanz, A. F., Nason, K. S., et al. (2012). How much pharyngeal exposure is “normal”? Normative data for laryngopharyngeal reflux events using hypopharyngeal multi-channel intraluminal impedance (HMII). *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(1), 16–24. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1723-9>
23. Chan, W. W., Haroian, L. R., & Gyawali, C. P. (2011). Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surgical Endoscopy*, 25(9), 2943–2949. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1657-y>
24. McKinley, S. K., Dirks, R. C., Walsh, D., et al. (2021). Surgical treatment of GERD: Systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*, 35(8), 4095–4123. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08186-2>
25. Li, G., Jiang, N., Chendaer, N., Hao, Y., Zhang, W., & Peng, C. (2023). Laparoscopic Nissen versus Toupet fundoplication for short- and long-term treatment of gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis and systematic review. *Surgical Innovation*, 30(6), 745–757. <https://doi.org/10.1177/15533506231104671>
26. Memon, M. A., Subramanya, M. S., Hossain, M. B., Yunus, R. M., Khan, S., & Memon, B. (2015). Laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastro-esophageal reflux disease: A meta-analysis and systematic review. *World Journal of Surgery*, 39(4), 981–996. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2870-5>

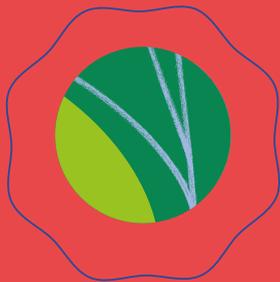


27. Silva, G. D. A., et al. (2006). A fundoplicatura total por laparoscopia na doença do refluxo gastroesofágico. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 13, 1–7.
28. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). (2000). 2000 scientific session of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surgical Endoscopy*, 14(S166–S230). <https://doi.org/10.1007/s004640000261>
29. O'boyle, C. J., et al. (2002). Division of short gastric vessels at laparoscopic Nissen fundoplication: A prospective double-blind randomized trial with 5-year follow-up. *Annals of Surgery*, 236(2), 189–196. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000023035.84651.10>
30. Kösek, V., et al. (2009). Division of the short gastric vessels during laparoscopic Nissen fundoplication: Clinical and functional outcome during long-term follow-up in a prospectively randomized trial. *Surgical Endoscopy*, 23(9), 2208–2213. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0405-3>
31. Engström, C., Jamieson, G. G., Devitt, P. G., & Watson, D. I. (2011). Meta-analysis of two randomized controlled trials to identify long-term symptoms after division of the short gastric vessels during Nissen fundoplication. *British Journal of Surgery*, 98(7), 1063–1067. <https://doi.org/10.1002/bjs.7523>
32. Ethicon Inc. (n.d.). LINX™ reflux management system instructions for use. Retrieved from <https://www.linxforld.com/>
33. Bell, R., et al. (2020). Magnetic sphincter augmentation superior to proton pump inhibitors for regurgitation in a 1-year randomized trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(8), 1736–1743.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.10.027>
34. Aiolfi, A., et al. (2018). Early results of magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 52, 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2018.02.059>
35. Chen, M. Y., et al. (2017). Efficacy of magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease in short term: A meta-analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2017/9596342>
36. Guidozi, N., et al. (2019). Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: Systematic review and pooled analysis. *Diseases of the Esophagus*, 32(9), 1–7. <https://doi.org/10.1093/dote/doz032>
37. Skubleny, D., et al. (2017). LINX® magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*, 31(8), 3078–3084. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5311-4>
38. Alicuben, E. T., et al. (2018). Worldwide experience with erosion of the magnetic sphincter augmentation device. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 22(8), 1442–1447. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3750-4>
39. Nilsson, M., et al. (2003). Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *Jama*, 290(1), 66–72. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.66>
40. Kim, M., et al. (2014). Minimally invasive Roux-en-Y gastric bypass for fundoplication failure offers excellent gastroesophageal reflux control. *The American Surgeon*, 80(7), 696–703.



41. Patterson, E. J., et al. (2003). Comparison of objective outcomes following laparoscopic Nissen fundoplication versus laparoscopic gastric bypass in the morbidly obese with heartburn. *Surgical Endoscopy*, 17(10), 1561–1565. <https://doi.org/10.1007/s00464-003-8781-3>
42. Perez, A. R., Moncure, A. C., & Rattner, D. W. (2001). Obesity adversely affects the outcome of antireflux operations. *Surgical Endoscopy*, 15(9), 986–989. <https://doi.org/10.1007/s004640080058>
43. Ng, V. V., et al. (2007). Laparoscopic anti-reflux surgery is effective in obese patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 89(7), 696–702. <https://doi.org/10.1308/003588407X209372>
44. Lim, R., et al. (2018). Early and late complications of bariatric operation. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, 3(1), e000219. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2017-000219>
45. Holmberg, D., et al. (2019). Gastric bypass surgery in the treatment of gastro-oesophageal reflux symptoms. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 50(2), 159–166. <https://doi.org/10.1111/apt.15324>





Capítulo

8.

Doença de Refluxo Refratária e Populações Especiais



Capítulo

8.

Doença de Refluxo Refratária e Populações Especiais

Autores

Mafalda Miranda de Almeida
Ana Isabel Viegas Oliveira Ferreira
Rita Ribeiro
Joana da Fraga Barreiro
Ângela Pinto Domingues
Caroline Almeida Soares





1. Epidemiologia e fisiopatologia

O termo “DRGE refratária” é muitas vezes utilizado de forma pouco objetiva. Cerca de 40% dos doentes com DRGE apresentam persistência de sintomas sob IBP, no entanto nem todos terão DRGE refratária.

Esta condição parece ser mais frequente em indivíduos mais jovens, do sexo feminino, latinos e com antecedentes de doença de Crohn ou Síndrome do Intestino Irritável.

São vários os mecanismos que poderão estar envolvidos na refratariedade aos IBPs, relacionados ou não com o refluxo gastroesofágico. Entre eles, destaca-se a persistência de refluxo ácido (para o qual podem contribuir os polimorfismos genéticos nos citocromos metabolizadores dos IBPs) e a presença de hipersensibilidade esofágica ao refluxo “fisiológico” ácido ou não ácido. A persistência dos sintomas pode dever-se ainda à presença de outras patologias que mimetizam a clínica da DRGE, nomeadamente patologias esofágicas (ex.: esofagite eosinofílica, acalásia), patologias não esofágicas (ex.: gastroparésia, síndrome de ruminação, síndrome de Zollinger-Ellison) ou patologias funcionais (ex.: pirose funcional). A pirose funcional é responsável por cerca de 60% dos casos de DRGE refratária.

2. Diagnóstico

A DRGE refratária implica a presença de sintomas persistentes em doentes com DRGE comprovada a cumprir IBP 2 vezes por dia, durante pelo menos 8 semanas, e obriga a confirmação da presença de refluxo patológico através de EDA ou de estudos funcionais. Caso o estudo inicial seja negativo, deve ser efetuada uma avaliação adicional para excluir outras etiologias.

2.1. Endoscopia digestiva alta

A identificação de esofagite grau B, C ou D (classificação de *Los Angeles*) é diagnóstica de DRGE refratária, independentemente de existir *downgrade* face ao grau inicial. A acuidade diagnóstica da EDA nestes doentes é baixa, uma vez que a persistência de lesões de esofagite em doentes sintomáticos sob IBP é de 20-30% após 4 semanas de terapêutica e 6,7% após 8 semanas.



A persistência de esôfago de Barrett em doentes com sintomatologia refratária não é, por si só, indicativo de DRGE refratária.

2.2. Estudos funcionais

A pHmetria-impedância 24h sob IBP e a manometria esofágica para distinção entre DRGE refratária e distúrbios da motilidade/funcionais esofágicos deve ser considerada.

a) pHmetria-impedância 24h sob IBP

A persistência de refluxo patológico é definida, de acordo com o consenso de Lyon, como um tempo de exposição ácido $>6\%$ ($\text{pH}<4$) e inconclusiva se o mesmo for entre 4-6%. Nos doentes com DRGE refratária, o *cut-off* pode ser considerado próximo dos 4% ou até inferior.

A realização da impedância concomitantemente à pHmetria permite detetar refluxo pouco ácido, que pode ser contributivo para os sintomas refratários. Alguns estudos reportaram que a combinação de tempo de exposição ácido $>4\%$ e número de episódios de refluxo >80 , são altamente sugestivos de DRGE refratária e definem a necessidade de escalada da terapêutica anti-refluxo. Um estudo retrospectivo que avaliou os traçados de pH-impedância sob IBP de 66 voluntários e 85 doentes com DRGE comprovada, demonstrou uma sensibilidade e especificidade da combinação dos referidos parâmetros de 0.50 e 0.71, respetivamente, para predizer a não resposta aos IBP; 85% dos doentes que cumpriam os parâmetros e escalaram a terapêutica anti-refluxo apresentaram melhoria sintomática significativa.

b) Manometria esofágica de alta resolução

A manometria esofágica de alta resolução permite excluir os distúrbios de motilidade major esofágicos, avaliar a junção esofagogástrica (JEG) e avaliar as alterações motoras associadas à DRGE.

A integral contráctil da JEG é uma métrica da manometria esofágica de alta resolução que permite avaliar a eficácia da JEG como barreira anti-refluxo. Os seus valores correlacionam-se com scores anómalos na pHmetria e po-



dem permitir distinguir entre pirose funcional e DRGE refratária.

Este exame auxiliar de diagnóstico também permite avaliar a capacidade contráctil esofágica, tendo um papel importante na escolha da terapêutica anti-refluxo, nomeadamente na ausência de reserva peristáltica ao prever o desenvolvimento de motilidade ineficaz após cirurgia anti-refluxo.

3. Tratamento

3.1 Tratamento Médico

a) Medidas gerais

- Devem ser incentivadas mudanças dietéticas com evicção de *triggers* alimentares identificados e comportamentais, nomeadamente perda ponderal em doentes com excesso de peso bem como evicção de refeições duas a três horas antes de dormir e posição supina após refeições. Recomenda-se ainda a elevação da cabeceira e posição de decúbito lateral esquerdo quando na presença de sintomas noturnos.

b) Otimização da terapêutica com IBP

- A eficácia da terapêutica com IBP é dependente da proporção de tempo em que o pH intra-gástrico é superior a 4 no período de 24 horas após administração.
- O primeiro passo é assegurar a adesão terapêutica e toma adequada de IBP (30-60 minutos antes de uma refeição).
- Em doentes com sintomas de refluxo, apesar da dose *standard* de IBP, as opções passam por dividir a dose em duas tomas diárias, duplicar a dose, administrado antes do pequeno-almoço e antes do jantar ou alterar para outro IBP.
- A farmacocinética, particularmente o metabolismo através do citocromo P450, é uma consideração a ter quando se decide o regime de IBP ideal. A metabolização rápida de IBP foi identificada como um fator de risco para DRGE refratária em alguns doentes, com uma maior proporção de metabolizadores rápidos identificada em doentes caucasianos. Nestas



situações, utilizar um IBP que não seja metabolizado por essa via pode ser uma opção, como é o caso do esomeprazol e rabeprazol.

c) Antagonistas do recetor H2 (ARH2)

- Em doentes com sintomas de refluxo persistente pode-se adicionar um ARH2 ao deitar, ainda que a evidência seja limitada.
- A taquifilaxia é uma das desvantagens e desenvolve-se rapidamente, por vezes uma semana após o início da terapia. Nessas situações podem ser usados de forma intermitente ou *on demand*.

d) Agentes protetores da mucosa

- Atuam através da formação de uma barreira mecânica entre o ácido gástrico produzido após uma refeição e a mucosa esofágica.
- Preparações antiácidas combinadas com alginato, bem como formulações compostas por ácido hialurónico e sulfato de condroitina, demonstraram benefício quando utilizadas em associação à terapêutica com IBP em doentes com DRGE refratária.

e) Inibidores do relaxamento transitório do EEI

- O baclofeno tem eficácia comprovada na DRGE refratária a IBP, mas os efeitos adversos associados limitam o seu uso.
- Por atravessar a barreira hematoencefálica podem causar efeitos adversos relacionados com o SNC, nomeadamente sonolência e confusão.
- Pode ser iniciado em baixa dose (5-10 mg duas vezes por dia antes das refeições), com titulação de 5mg a cada 4 dias até dose máxima de 20 mg três vezes por dia.

f) Bloqueadores da secreção ácida por competição com potássio (P-CABS)

- Atuam através de uma inibição competitiva e reversível da bomba de



protões resultando num controlo mais rápido e potente, sem necessidade de administração pré-prandial.

- O primeiro P-CAB bem-sucedido (Vonoprazan) foi introduzido no Japão em 2015. Atualmente está disponível no mercado da América do Norte e em países da América Central/do Sul. Entretanto outros fármacos da mesma classe estão disponíveis e aprovados em países asiáticos e América Central/do Sul.

g) Hipersensibilidade ao refluxo ou pirose funcional

- Deve ser explicada a benignidade destas situações.
- As opções terapêuticas a oferecer poderão passar por terapia cognitivo-comportamental e/ou um trial de neuromoduladores (antidepressivo tricíclico, SSRI, SNRI ou trazodona).
- A dose inicial deve ser ajustada de acordo com a tolerância do doente ao fim de 2-4 semanas. O tratamento deve ser cumprido durante 12 semanas antes de suspender em caso de ineficácia.

3.2. Terapêutica Endoscópica e Cirúrgica

A terapêutica cirúrgica tem como objetivo restaurar um equivalente fisiológico a um esfíncter esofágico inferior (EEI) competente. Inclui diferentes técnicas que visam aumentar a pressão do EEI e, quando presente, corrigir a hérnia do hiato, alteração facilitadora de RGE.

a) Indicações

A cirurgia anti-refluxo com eventual correção de hérnia do hiato associada é uma modalidade terapêutica a longo-prazo da DRGE, indicada no controlo da sintomatologia persistente (com resposta parcial ao IBP) e na prevenção e tratamento de complicações: esofagite Los Angeles C ou D, estenose péptica, esófago de Barrett e adenocarcinoma do esófago. Poderá também estar indicada em doentes intolerantes ou que não desejem realizar tratamento crónico com IBP. Em doentes com manifestações extra-esofágicas ou sintomatologia atípica (como tosse crónica),

as técnicas anti-refluxo apenas estão recomendadas se existir evidência objetiva de refluxo patológico ou correlação sintomática positiva. Contudo, os *outcomes* são inferiores aos de doentes com sintomatologia típica e a recorrência dos sintomas também é mais provável.

A cirurgia deve ser realizada num centro experiente neste procedimento.

b) Avaliação pré-operatória

Todos os doentes propostos para um procedimento anti-refluxo devem ser submetidos a avaliação pré-operatória com EDA, manometria esofágica e pHmetria (exceto aqueles com achados patognomónicos de refluxo patológico na endoscopia).

A EDA avalia a mucosa gástrica e esofágica para sinais de malignidade e/ou complicações da DRGE.

A manometria esofágica permite excluir diagnósticos alternativos que contraindiquem a cirurgia anti-refluxo (ex: acalásia) ou personalizar a intervenção cirúrgica de acordo com as características da peristalse do doente (ex: motilidade esofágica ineficaz).

A pHmetria ambulatória deve demonstrar um tempo de exposição ácida anormal no esófago distal (>6%) que se associa à ocorrência de sintomas de refluxo.

A impedância esofágica complementa a pHmetria na avaliação de sintomas extra-esofágicos, para deteção de refluxo gastroesofágico não-ácido ou diagnósticos alternativos como *belching* ou ruminação.

O *dual-probe pH testing* pode ser usado em doentes com suspeita de refluxo laringofaríngeo para documentar eventos de refluxo proximal.

c) Escolha de procedimento

Deve-se ter em conta a preferência do doente, fatores anatómicos, antecedentes cirúrgicos e outras comorbilidades. Para a maioria dos doentes, recomenda-se a terapêutica cirúrgica em detrimento da endoscópica, por ser mais eficaz e duradoura.



3.3. Procedimentos endoscópicos

O uso dos procedimentos endoscópicos deve ser limitado a formas ligeiras da DRGE, sem evidência de complicações ou hérnias do hiato >2cm.

a) Funduplicatura transoral sem incisão (TIF - transoral incisionless fundoplication)

Trata-se de uma cirurgia endoscópica, realizada sob anestesia geral, com implantação de várias suturas full-thickness de forma circunferencial (200-300° e numa extensão de 3-5cm) para envolver o fundo gástrico ao esôfago distal.

Apesar de ser eficaz no tratamento da regurgitação, o benefício a longo termo ainda não foi comprovado.

b) Procedimento de Stretta

Consiste no uso de energia de baixa frequência para reestruturar a musculatura do EEI. Uma vez que a sua eficácia em estudos foi inconsistente e variável, levando a conclusões contraditórias, não é uma alternativa recomendada.

3.4. Procedimentos cirúrgicos

a) Amplificação magnética do esfíncter (MSA) com sistema LINX™

O sistema LINX™ tem ação anti-refluxo através da implantação de um anel em torno do esôfago distal composto por ímãs em esferas de titânio com atração magnética suficiente para aumentar a pressão de encerramento do EEI. Foi elaborada como alternativa cirúrgica menos invasiva e facilmente reversível.

A população alvo são doentes com DRGE não complicada com resposta parcial à terapêutica médica otimizada.

Não existem estudos randomizados que façam a comparação entre a MSA e a funduplicatura (terapêutica cirúrgica *gold-standard*). Contudo, estudos coorte observacionais mostraram não existir diferenças significativas em termos de controlo sintomático, uso de IBP no pós-operatório e taxa de



complicações. Adicionalmente, o LINX™ resulta em menos sintomas de meteorismo e maior facilidade para a eructação e vomitar.

b) Gastropexia laparoscópica de Hill

Consiste na justaposição do bordo anterior e posterior da pequena curvatura do estômago, ao nível da JEG, com posterior fixação ao ligamento arqueado medial do diafragma. Atualmente, a gastropexia combina-se com a fundoplicatura de Nissen para melhorar os *outcomes* clínicos e reduzir as recorrências.

c) Fundoplicatura

As técnicas de fundoplicatura estão indicadas nos doentes com DRGE complicada ou na presença de uma hérnia do hiato de grandes dimensões.

A cirurgia consiste na mobilização do esófago para a cavidade abdominal para uma posição >2cm abaixo do diafragma para correção da hérnia do hiato. Posteriormente, realiza-se a fundoplicatura com passagem do fundo gástrico atrás do esófago para cercar os 2-3cm distais do mesmo, de forma completa ou parcial. Há reparação do hiato esofágico através da aproximação do pilar direito e esquerdo do diafragma com suturas.

Fundoplicatura parcial laparoscópica (Toupet 270° e Dor 180°)

Em comparação com a fundoplicatura completa, as técnicas de fundoplicatura parcial associam-se a menos efeitos adversos e podem ter taxas semelhantes de controlo de refluxo. Contudo, também se podem associar a maior taxa de recorrência da doença.

Fundoplicatura total laparoscópica (Nissen 360°)

É a terapêutica anti-refluxo *gold-standard* por ser altamente eficaz no controlo sintomático, duradoura e melhorar a pressão de encerramento do EEI e o tempo de exposição ácida. No entanto, tem maior potencial para efeitos adversos como disfagia e dificuldade em vomitar/eructar.



3.5. Morbidade e mortalidade das fundoplicaturas

a) Complicações agudas e mortalidade

A taxa de mortalidade cirúrgica a 30 dias de uma fundoplicatura laparoscópica é inferior a 0.2%. A taxa de morbidade é igualmente baixa.

As complicações agudas possíveis incluem lesão gástrica, esofágica (incluindo perfuração) ou esplênica, hemorragia ou infecção.

b) Complicações estruturais

Até 30% das fundoplicaturas podem ser afetadas por um problema estrutural com o posicionamento da JEG. Pode ocorrer herniação da mesma para a cavidade torácica, causando sintomas recorrentes de refluxo, ou estenose da JEG e disfagia persistente.

c) Complicações funcionais

Mesmo na ausência de complicações estruturais, os sintomas abdominais superiores são comuns após fundoplicaturas.

No período pós-operatório imediato, a maioria dos doentes terá algum grau de disfagia com necessidade de modificação da sua dieta.

Num número significativo de doentes há menção de sintomas de meteorismo com incapacidade de eructação que, no entanto, tendem a melhorar na maioria dos doentes.

d) Falência cirúrgica

Considera-se falência cirúrgica o desenvolvimento de sintomas persistentes, recorrentes ou de-novo (incluindo disfagia). Ocorre em 10-15% das cirurgias anti-refluxo. Os sintomas devem ser objetivamente estudados com impedância esofágica complementada com pHmetria ou estudo radiográfico, antes de ponderar procedimentos terapêuticos.

Cerca de 5 a 10% dos doentes necessitarão de cirurgia de revisão após fundoplicatura laparoscópica.

A pergunta a fazer aos doentes quando estão a considerar uma cirurgia



anti-refluxo é a seguinte: a possibilidade (>80%) de não ter de tomar IBPs compensa o risco de (~4%) de complicações agudas e de (~10-15%) de recorrência da doença?

Populações Especiais

1. DRGE após miotomia endoscópica per-oral

A miotomia endoscópica per-oral (POEM) é o procedimento endoscópico de eleição para o tratamento da acalásia. A incidência de DRGE sintomática reportada após POEM é de 9-19%. São detetadas alterações endoscópicas compatíveis com esofagite erosiva em 13-29% dos doentes e alterações na pHmetria de 24 horas em 39-48% dos doentes. Fatores de risco que foram associados ao desenvolvimento de DRGE após POEM incluem características clínicas, como uma idade superior a 65 anos, sexo feminino e obesidade, e características anatómicas, como um diâmetro normal do esófago pré-procedimento e uma pressão do EEI pré-procedimento inferior a 45 mmHg. Fatores relacionados com o procedimento foram também associados a maior risco de DRGE após POEM, como uma miotomia longa, com mais de 10 centímetros, e a incisão das fibras musculares oblíquas.

A maioria dos doentes com DRGE após POEM são assintomáticos, embora apresentem lesões de esofagite na endoscopia ou refluxo gastroesofágico ácido patológico na pHmetria. Por outro lado, alguns doentes com sintomas típicos de DRGE não apresentam refluxo gastroesofágico patológico, podendo esses sintomas ser causados por uma hipersensibilidade esofágica após POEM.

A terapêutica com IBP, juntamente com medidas higieno-dietéticas, é geralmente eficaz. No entanto, as indicações para o uso de IBP são ainda controversas, tendo em conta que existe uma elevada discrepância entre a presença de sintomas e os resultados da endoscopia e da pHmetria. A funduplicatura por DRGE após POEM apenas é necessária numa pequena percentagem de doentes, estando reservada para aquelas com DRGE severa e refratária ao tratamento médico.

A incidência de complicações da DRGE, como esófago de Barrett e estenose péptica, em doentes após POEM é muito baixa.



2. DRGE após cirurgia bariátrica

A prevalência da obesidade tem aumentado a nível global, sendo a cirurgia bariátrica amplamente utilizada para a redução de peso. Um dos procedimentos mais comumente realizados é o sleeve gástrico, sendo o bypass gástrico com montagem em Y de Roux uma alternativa que tem sido cada vez mais recomendada como procedimento de eleição em doentes com obesidade que apresentem DRGE.

Após a cirurgia bariátrica, pode haver uma melhoria ou até resolução dos sintomas de refluxo gastroesofágico, verificando-se uma melhoria em 40-60% dos doentes submetidos a sleeve gástrico e em mais de 80% dos doentes submetidos a bypass gástrico com montagem em Y de Roux. No entanto, após o sleeve gástrico, alguns doentes com DRGE antes da cirurgia mantêm os sintomas e até 27% dos doentes que realizam sleeve gástrico podem desenvolver sintomas de novo de DRGE aos 5 anos após a cirurgia. Inclusivamente, a presença de DRGE antes do sleeve gástrico foi associada a piores *outcomes* pós-operatórios com menor perda de peso. No caso do bypass gástrico com montagem em Y de Roux, foi reportada a ocorrência de DRGE de novo em 10% dos casos.

Todos os doentes que apresentem sintomas esofágicos após a cirurgia bariátrica devem realizar EDA e trânsito esofágico baritado, para exclusão de complicações pós-operatórias. Nos doentes assintomáticos, a EDA deve ser realizada cerca de 3 anos após a cirurgia para excluir a presença de DRGE assintomática, com esofagite erosiva ou esófago de Barrett. Foi reportada a presença de esofagite erosiva em 40% dos doentes aos 4 anos após a cirurgia, com 11% a apresentar esofagite de refluxo severa, grau C ou D da classificação de Los Angeles.

O tratamento de primeira linha de doentes com sintomas de refluxo gastroesofágico, sem evidência de complicações, inclui medidas higieno-dietéticas e tratamento com IBP. A maioria dos doentes responde às medidas iniciais com uma dose inicial de IBP de 40-80 mg duas vezes por dia, durante duas semanas, seguidas de redução progressiva da dose.

Em doentes refratários à terapêutica com IBP, recomenda-se a realização de manometria esofágica e pHmetria de 24 horas. Caso se confirme

a presença de refluxo gastroesofágico patológico, sem resposta aos IBP, pode ser considerada a realização de bypass gástrico com montagem em Y de Roux, como cirurgia de conversão após sleeve gástrico. Foi reportada uma taxa de necessidade de conversão de 6-8% aos 5 anos após a cirurgia inicial. A cirurgia de conversão com bypass gástrico com montagem em Y de Roux tem-se demonstrado uma técnica segura e eficaz no tratamento da DRGE após sleeve gástrico.

3. DRGE após cirurgia anti-refluxo

A incidência de sintomas típicos de DRGE após a funduplicatura laparoscópica pode chegar aos 16%. No entanto, nem todos estes doentes apresentam DRGE comprovada em exames complementares, apenas uma pequena percentagem apresenta refluxo gastroesofágico ácido patológico na pHmetria.

A maioria dos doentes com sintomas de refluxo gastroesofágico após cirurgia anti-refluxo refere melhoria com a terapêutica com IBP. Aos 17 anos após a cirurgia, 40% tem necessidade de retomar a terapêutica com IBP de forma permanente, podendo haver necessidade de realizar nova cirurgia anti-refluxo em 5-16% dos doentes.

4. Idade pediátrica

O refluxo gastroesofágico, definido como a passagem involuntária do conteúdo gástrico para o esófago, é muito prevalente na idade pediátrica. Este refluxo é considerado patológico quando condiciona sintomas significativos e/ou complicações - DRGE. Na prática clínica, pode ser difícil distinguir estas duas entidades, sobretudo em idades mais jovens.

A DRGE é mais frequente em crianças prematuras, com alterações neurológicas, alterações pulmonares (como fibrose quística), atresia esofágica (após correção) e alergia à proteína do leite de vaca.

A apresentação clínica varia com a idade. A regurgitação é o sintoma mais frequente, sendo transversal a todas as idades. Os lactentes e as crianças mais jovens podem apresentar sintomas inespecíficos, como irritabilidade, recusa alimentar, atraso no crescimento, episódios de engasgamen-



to, distúrbios do sono, tosse crônica, estridor, sibilância ou rouquidão. A síndrome de Sandifer, caracterizado por uma distonia torcional espasmódica, é uma apresentação típica. A pirose e epigastrialgia são mais frequentes em crianças mais velhas e adolescentes. Os doentes podem ainda apresentar anemia, erosões dentárias, pneumonias recorrentes ou otites médias recorrentes.

Não existe nenhum método *gold standard* para o diagnóstico de DRGE em idade pediátrica. Nos lactentes, na ausência de sinais ou sintomas de alarme, não está recomendado a realização de exames de diagnóstico. Nas crianças com mais de 12 meses e sintomas típicos, poderá ser realizada uma prova terapêutica com IBP durante 4 a 8 semana, se não houver uma melhoria clínica inicial com medidas convencionais anti-refluxo. Na ausência de resposta às medidas iniciais, bem como nos doentes com clínica extra-esofágica, está recomendado a realização de EDA, pHmetria e impedância esofágica.

Na presença de sinais e sintomas de alarme, como regurgitação ou vômitos de novo após os 6 meses de idade ou a sua persistência ou agravamento após os 12 meses de idade, letargia, perda ponderal, febre, hematemese ou distensão abdominal, deverá ser excluída a presença de complicações de DRGE ou de outras patologias que podem mimetizar a clínica da DRGE.

Em relação ao tratamento, em lactentes, recomenda-se o uso de terapêuticas não farmacológicas, implementando cada uma com 2 semanas de intervalo para avaliação da resposta, começando por reduzir o volume de cada refeição e aumentando a sua frequência. O uso de espessantes pode reduzir a ocorrência de episódios visíveis de regurgitação e/ou vômitos. Pode também ser tentada uma prova terapêutica com fórmula hidrolizada e à base de aminoácidos, em doentes que não respondam às medidas convencionais anti-refluxo. A elevação da cabeceira e a posição de decúbito lateral esquerdo durante o sono está recomendada para crianças com DRGE, mas não para lactentes.

Recomenda-se o uso de IBP como terapêutica de primeira linha na esofagite de refluxo erosiva, tanto em lactentes como em crianças. Os ARH2 podem ser utilizados, caso os IBP estejam contraindicados ou não este-



jam disponíveis. Deve ser realizado um ciclo de 4-8 semanas de tratamento com IBP ou ARH2 para o tratamento de sintomas típicos de DRGE, com uma posterior redução ou suspensão após a melhoria clínica. Não está recomendado o uso destes fármacos em lactentes com regurgitação, tosse ou pieira, sem evidência de DRGE. O uso de alginatos pode melhorar os sinais e sintomas de DRGE, nomeadamente a regurgitação e os vômitos, tendo sido já recomendado o seu uso em lactentes que não respondam às medidas iniciais não farmacológicas. No entanto, não é ainda certo que o seu uso de forma crónica não possa ter efeitos laterais, não estando por isso atualmente recomendados.

Em crianças que não respondam a IBP ou ARH2, pode ser considerado o uso de baclofeno antes de considerar uma cirurgia. Não está recomendado o uso de metoclopramida, domperidona ou outros prócinéticos, pelos efeitos laterais significativos.

A cirurgia anti-refluxo, incluindo funduplicatura, pode ser considerada em lactentes ou crianças com DRGE quando existam: (i) complicações ameaçadoras da vida, como falência cardiorrespiratória, após otimização do tratamento médico, (ii) sintomas refratários ao tratamento médico após exclusão de outras possíveis causas, (iii) doenças crónicas, como fibrose cística ou doenças neurológicas, com um risco significativo de complicações associadas a DRGE e (iv) necessidade de terapêutica farmacológica crónica para o controlo de sinais e sintomas de DRGE.

Em relação ao prognóstico, até 20% das crianças e adolescentes com sintomas de refluxo gastroesofágico apresentam evidência de esofagite de refluxo erosiva na EDA. No entanto, em estudos prévios, nenhum doente desenvolveu esfago de Barrett, com um follow-up máximo de 5 anos. Nos doentes com esofagite erosiva, houve necessidade de manutenção de terapêutica com IBP a longo prazo em até 70% dos casos. Uma idade de início dos sintomas de refluxo gastroesofágico inferior a 5 anos e a necessidade de uso de IBP ao diagnóstico foram associados a piores outcomes.



5. Gravidez

Durante a gravidez, aproximadamente dois terços das mulheres apresentam sintomas de pirose, que podem ser intermitentes ou diários e podem surgir em qualquer trimestre, mas geralmente se agravam com o avançar da gravidez. A maioria das grávidas não apresenta diagnóstico prévio de DRGE. No entanto, antecedentes pessoais de DRGE aumentam o risco de desenvolver pirose durante a gravidez e um elevado aumento de peso durante a gravidez está associado a um maior risco de desenvolver pirose no terceiro trimestre da gravidez. Os sintomas habitualmente resolvem após o parto, mas podem prolongar-se até um ano depois.

Os sintomas geralmente resumem-se a pirose, mas pode haver também regurgitação em até 17% dos casos. O diagnóstico de refluxo gastroesofágico na gravidez é baseado nos sintomas, não sendo necessária a realização de estudos adicionais como EDA, manometria ou pHmetria, exceto na presença de sintomas de alarme como hemorragia digestiva, vômitos persistentes, disfagia, dor torácica ou perda de peso involuntária.

O tratamento da DRGE durante a gravidez deve começar com medidas higieno-dietéticas. Na ausência de resposta, os fármacos de primeira linha são os antiácidos, privilegiando-se aqueles à base de cálcio, ou, em alternativa os alginatos e o sucralfato, tendo este último demonstrado ser superior às medidas higieno-dietéticas na melhoria dos sintomas de pirose e regurgitação em mulheres grávidas. Nas grávidas em que não há resposta, podem acrescentar-se ARH2, estando os IBP reservados para a quarta linha terapêutica, apenas quando todos os outros fármacos falham.



Bibliografia

1. Zerbib, F., Bredenoord, A. J., Fass, R., & ESNM/ANMS Consensus Group. (2021). ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterology & Motility*, 33(4), e14075.
2. Delshad, S. D., Almario, C. V., Chey, W. D., & Spiegel, B. M. R. (2020). Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms. *Gastroenterology*, 158(5), 1250-1261.e2.
3. Nabi, Z., Karyampudi, A., & Reddy, D. (2019). Refractory gastroesophageal reflux disease: Pathophysiology, diagnosis, and management. *EMJ Gastroenterology*, 8(1), 62-71.
4. Katz, P. O., Dunbar, K. B., Schnoll-Sussman, F. H., et al. (2022). ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*, 117, 27–56.
5. Naik, R. D., Meyers, M. H., & Vaezi, M. F. (2020). Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 16(4), 1–10.
6. Davis, T. A., & Gyawali, C. P. (2024). Refractory gastroesophageal reflux disease: Diagnosis and management. *Journal of Neurogastroenterology & Motility*, 30(1), 17–28. <https://doi.org/10.5056/jnm23145>
7. Shaheen, N. J., Denison, H., Bjorck, K., et al. (2013). Esophageal mucosal breaks in gastroesophageal reflux disease partially responsive to proton pump inhibitor therapy. *American Journal of Gastroenterology*, 108, 529–534.
8. Poh, C. H., Gasiorowska, A., Navarro-Rodriguez, T., et al. (2010). Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointestinal Endoscopy*, 71, 28–34.
9. Spechler, S. J., & Souza, R. F. (2014). Barrett's esophagus. *New England Journal of Medicine*, 371, 836–845.
10. Gyawali, C. P., Yadlapati, R., Fass, R., et al. (2024). Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*, 73(2), 361–371. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616>
11. Patel, A., Sayuk, G. S., & Gyawali, C. P. (2015). Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13, 884–891.
12. Gyawali, C. P., Tutuian, R., Zerbib, F., et al. (2021). Value of pH impedance monitoring while on twice-daily proton pump inhibitor therapy to identify the need for escalation of reflux management. *Gastroenterology*, 161, 1412–1422.
13. Nicodeme, F., Pipa-Muniz, M., Khanna, K., et al. (2014). Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: Normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterology & Motility*, 26, 353–360.
14. Mello, M. D., Shriver, A. R., Li, Y., et al. (2016). Ineffective esophageal motility phenotypes following fundoplication in gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterology & Motility*, 28, 292–298.



15. Gyawali, C. P., Roman, S., Bredenoord, A. J., et al. (2017). Classification of esophageal motor findings in gastroesophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterology & Motility*, 29.
16. UpToDate. (n.d.). Approach to refractory gastroesophageal reflux disease in adults. Retrieved August 26, 2024, from <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-refractory-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults>
17. Yadlapati, R., et al. (2022). AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: Expert review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(5). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>
18. Scarpignato, C., & Hunt, R. H. (2024). Potassium-competitive acid blockers: Current clinical use and future developments. *Current Gastroenterology Reports [Preprint]*. <https://doi.org/10.1007/s11894-024-00939-3>
19. UpToDate. (n.d.). Surgical treatment of gastroesophageal reflux in adults. Retrieved August 26, 2024, from <https://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-of-gastroesophageal-reflux-in-adults>
20. Oude Nijhuis, R. A. B., Zaninotto, G., Roman, S., et al. (2020). European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterology Journal*, 8(1), 13–33.
21. Weusten, B., Barret, M., Bredenoord, A. J., et al. (2020). Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders - Part I: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 52(6), 498–515.
22. Petrov, R. V., Fajardo, R. A., Bakhos, C. T., & Abbas, A. E. (2021). Peroral endoscopic myotomy: Techniques and outcomes. *Shanghai Chest*, 5.
23. Nagi, T. K., Suarez, Z. K., Haider, M. A., et al. (2023). Per-oral endoscopic myotomy-induced gastroesophageal reflux disease and review of the efficacy of proton pump inhibitors as a management strategy: Review of the literature. *Cureus*, 15(12), e50324.
24. Repici, A., Fuccio, L., Maselli, R., et al. (2018). GERD after per-oral endoscopic myotomy compared with Heller's myotomy with fundoplication: A systematic review with meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 87(4), 934–943.e18.
25. Schlottmann, F., Luckett, D. J., Fine, J., Shaheen, N. J., & Patti, M. G. (2018). Laparoscopic Heller myotomy versus peroral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery*, 267(3), 451–460.
26. Rassoul Abu-Nuwar, M., Eriksson, S. E., Sarici, I. S., et al. (2023). GERD after peroral endoscopic myotomy: Assessment of incidence and predisposing factors. *Journal of the American College of Surgeons*, 236(1), 58–70.
27. Inoue, H., Shiwaku, H., Kobayashi, Y., et al. (2020). Statement for gastroesophageal reflux disease after peroral endoscopic myotomy from an international multicenter experience. *Esophagus*, 17(1), 3–10.



28. Itskoviz, D., & Malnick, S. D. H. (2024). Gastroesophageal reflux following peroral endoscopic myotomy for achalasia: Bumps in the road to success. *World Journal of Gastroenterology*, 30(29), 3461–3464.
29. Ponds, F. A., Oors, J. M., Smout, A., & Bredenoord, A. J. (2021). Reflux symptoms and oesophageal acidification in treated achalasia patients are often not reflux related. *Gut*, 70(1), 30–39.
30. Welbourn, R., Pournaras, D. J., Dixon, J., et al. (2018). Bariatric surgery worldwide: Baseline demographic description and one-year outcomes from the second IFSO global registry report 2013-2015. *Obesity Surgery*, 28(2), 313–322.
31. Vidal, P., Ramón, J. M., Goday, A., Benaiges, D., Trillo, L., Parri, A., et al. (2013). Laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy as a definitive surgical procedure for morbid obesity: Mid-term results. *Obesity Surgery*, 23(3), 292–299.
32. Felinska, E., Billeter, A., Nickel, F., Contin, P., Berth, F., Chand, B., et al. (2020). Do we understand the pathophysiology of GERD after sleeve gastrectomy? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1482(1), 26–35.
33. DuPree, C. E., Blair, K., Steele, S. R., & Martin, M. J. (2014). Laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with preexisting gastroesophageal reflux disease: A national analysis. *JAMA Surgery*, 149(4), 328–334.
34. Boza, C., Daroch, D., Barros, D., León, F., Funke, R., & Crovari, F. (2014). Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 10(6), 1129–1133.
35. Peterli, R., Wölnerhanssen, B. K., Peters, T., Vetter, D., Kröll, D., Borbély, Y., et al. (2018). Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: The SM-BOSS randomized clinical trial. *JAMA*, 319(3), 255–265.
36. Matar, R., Maselli, D., Vargas, E., Veeravich, J., Bazerbachi, F., Beran, A., et al. (2020). Esophagitis after bariatric surgery: Large cross-sectional assessment of an endoscopic database. *Obesity Surgery*, 30(1), 161–168.
37. Parmar, C. D., Mahawar, K. K., Boyle, M., Schroeder, N., Balupuri, S., & Small, P. K. (2017). Conversion of sleeve gastrectomy to Roux-en-Y gastric bypass is effective for gastro-oesophageal reflux disease but not for further weight loss. *Obesity Surgery*, 27(7), 1651–1658.
38. Landreneau, J. P., Strong, A. T., Rodriguez, J. H., Aleassa, E. M., Aminian, A., Brethauer, S., et al. (2018). Conversion of sleeve gastrectomy to Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity Surgery*, 28(12), 3843–3850.
39. Bernardi, K., Hawley, L., Wang, V. L., Jalilvand, A. D., Haisley, K. R., & Perry, K. A. (2023). Presence of refractory GERD-like symptoms following laparoscopic fundoplication is rarely indicative of true recurrent GERD. *Surgical Endoscopy*, 37(7), 5673–5678.
40. Thompson, S. K., Jamieson, G. G., Myers, J. C., Chin, K. F., Watson, D. I., & Devitt, P. G. (2007). Recurrent heartburn after laparoscopic fundoplication is not always recurrent reflux. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 11(5), 642–647.
41. Oor, J. E., Roks, D. J., Broeders, J. A., Hazebroek, E. J., & Gooszen, H. G. (2017). Seventeen-year outcome of a randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional Nissen fundoplication: A plea for patient counseling and clarification. *Annals of Surgery*, 266(1), 23–28.



42. Sintusek, P., Mutalib, M., & Thapar, N. (2023). Gastroesophageal reflux disease in children: What's new right now? *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 15(3), 84–102.
43. Rosen, R., Vandenplas, Y., Singendonk, M., Cabana, M., DiLorenzo, C., Gottrand, F., et al. (2018). Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(3), 516–554.
44. Leung, A. K. C., & Hon, K. L. (2019). Gastroesophageal reflux in children: An updated review. *Drugs in Context*, 8, 212591. <https://doi.org/10.7573/dic.212591>
45. Loots, C., Kritas, S., van Wijk, M., McCall, L., Peeters, L., & Lewindon, P. (2014). Body positioning and medical therapy for infantile gastroesophageal reflux symptoms. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 59(2), 237–243.
46. Vanderhoof, J. A., Moran, J. R., Harris, C. L., Merkel, K. L., & Orenstein, S. R. (2003). Efficacy of a pre-thickened infant formula: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled parallel group trial in 104 infants with symptomatic gastroesophageal reflux. *Clinical Pediatrics*, 42(6), 483–495.
47. Tolia, V., Gilger, M. A., Barker, P. N., & Illueca, M. (2015). Healing of erosive esophagitis and improvement of symptoms of gastroesophageal reflux disease after esomeprazole treatment in children 12 to 36 months old. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 60(Suppl 1), S31–S36.
48. Sigterman, K. E., van Pinxteren, B., Bonis, P. A., Lau, J., & Numans, M. E. (2013). Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(5), Cd002095.
49. Davies, I., Burman-Roy, S., & Murphy, M. S. (2015). Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ*, 350, g7703.
50. Omari, T. I., Benninga, M. A., Sansom, L., Butler, R. N., Dent, J., & Davidson, G. P. (2006). Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: A randomized controlled trial. *Journal of Pediatrics*, 149(4), 468–474.
51. Vandenplas, Y., Rudolph, C. D., Di Lorenzo, C., Hassall, E., Liptak, G., Mazur, L., et al. (2009). Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 49(4), 498–547.
52. El-Serag, H. B., Gilger, M., Carter, J., Genta, R. M., & Rabeneck, L. (2004). Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults. *American Journal of Gastroenterology*, 99(5), 806–812.
53. Orenstein, S. R., Shalaby, T. M., Kelsey, S. F., & Frankel, E. (2006). Natural history of infant reflux esophagitis: Symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy. *American Journal of Gastroenterology*, 101(3), 628–640.



54. Ruigómez, A., Lundborg, P., Johansson, S., Wallander, M. A., & García Rodríguez, L. A. (2010). Follow-up of a cohort of children and adolescents with gastro-esophageal reflux disease who were free of reflux esophagitis at initial diagnosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 45(7-8), 814–821.
55. Rey, E., Rodriguez-Artalejo, F., Herraiz, M. A., Sanchez, P., Alvarez-Sanchez, A., Escudero, M., et al. (2007). Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: A longitudinal study. *American Journal of Gastroenterology*, 102(11), 2395–2400.
56. Altuwajri, M. (2022). Evidence-based treatment recommendations for gastroesophageal reflux disease during pregnancy: A review. *Medicine*, 101(35), e30487.
57. Ho, K. Y., Kang, J. Y., & Viegas, O. A. (1998). Symptomatic gastro-oesophageal reflux in pregnancy: A prospective study among Singaporean women. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 13(10), 1020–1026.



