



Atualização em Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)

Caroline Torres Sampaio

Carolinetampaio.gastro@gmail.com

Roteiro

1. Definição
2. Quadro clínico
3. Complicações
4. Tratamento
5. DRGE refratária

6. Dúvidas e controvérsias
7. Casos clínicos

Definição

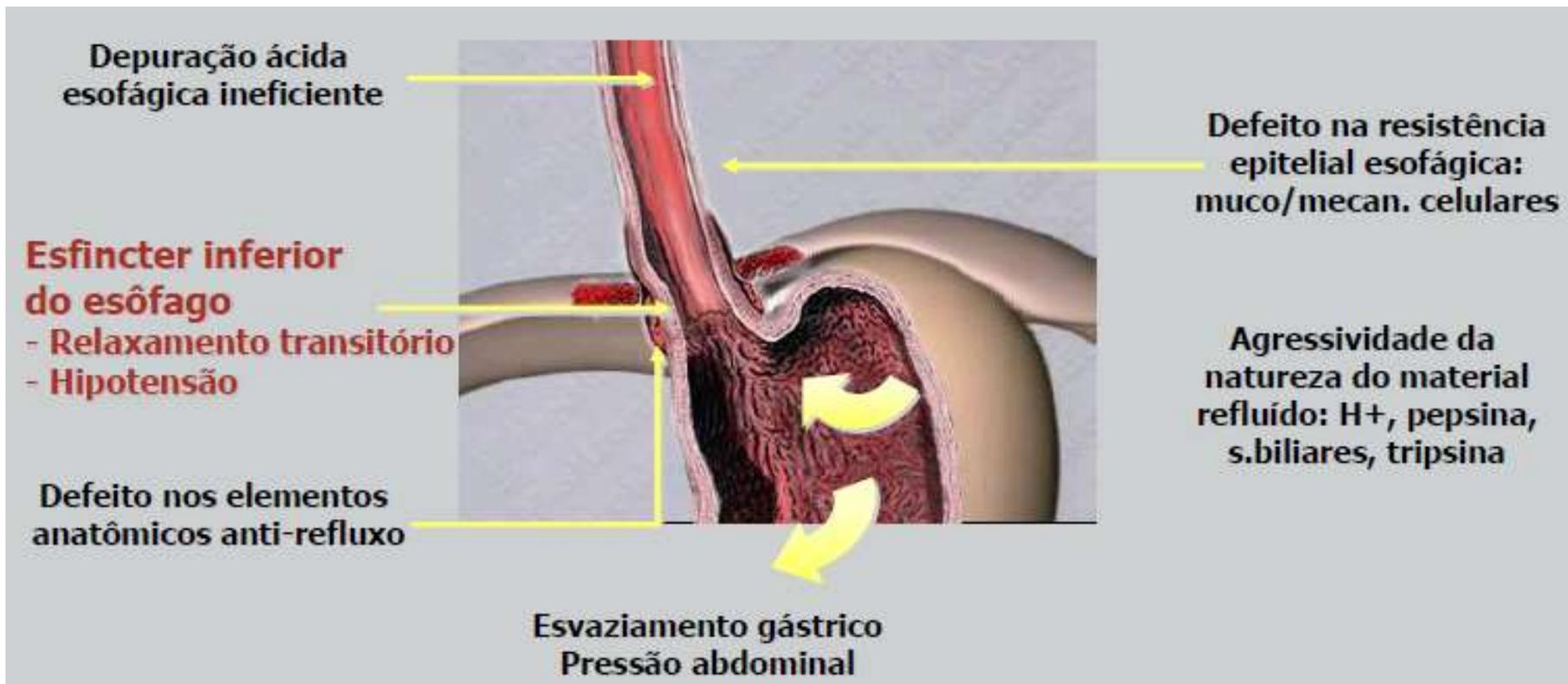
- É uma desordem crônica resultante do fluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal para o esôfago ou órgãos adjacentes, produzindo um espectro variável de sintomas, com ou sem danos teciduais e/ou complicações

Epidemiologia

- Uma das doenças mais comuns na prática clínica
- Prevalências diferentes de acordo com a região
- 10 a 20% no mundo ocidental
- Menor prevalência na Ásia

Fisiopatologia

Mecanismo antirrefluxo ->
EIE + compressão extrínseca
do diafragma



Achados clínicos variados

- **Manifestações típicas – Pirose e Regurgitação**

- **Outras:**

- Disfagia e odinofagia
- Sensação de globus
- Náuseas
- Sialorréia
- Eructação
- Sensação de opressão retroesternal

Manifestações Atípicas

ORAL

Perda do esmalte dentário
Halitose
Úlceras aftosas

OTORRINO

Rouquidão
Sinusite crônica
Laringite posterior
Otalgia

ESOFÁGICA

Dor torácica não cardíaca
Globus faringeo

PULMONAR

Tosse crônica
Asma
Pneumonia de repetição

Achados clínicos

Queixas típicas **frequentes** -> pirose + regurgitação

- Sensibilidade: 30-76%
- Especificidade: 62-96%

Achados clínicos

Um paciente com queixas clássicas de DRGE pode não ter DRGE



Exames diagnósticos

- Pacientes portadores de DRGE que não respondem aos IBPs
- Apresentam sinais de alarme
- Screening de pacientes com alto risco de complicações associadas

Sinais de alarme associados a DRGE

Disfagia

Odinofagia

Perda de peso

Sangramento gastrointestinal

História familiar de câncer do TGI
alto

Anemia

Idade avançada

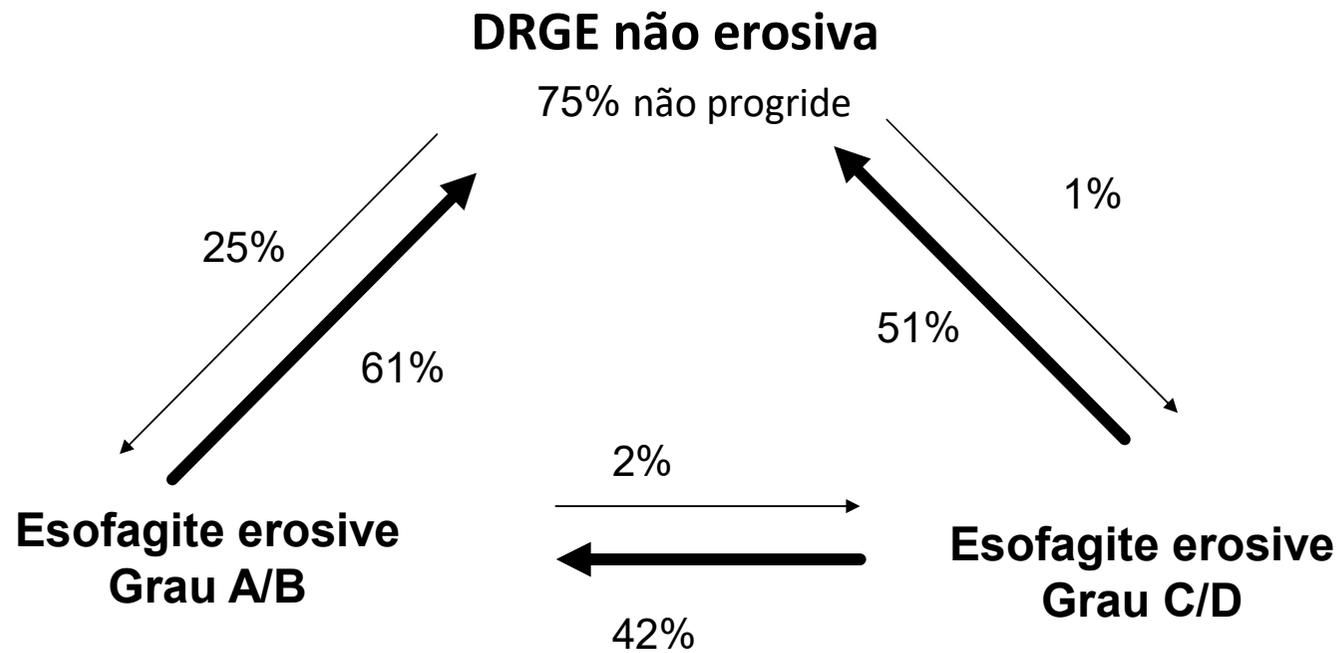
Exames diagnósticos

1. Endoscopia Digestiva Alta (EDA)

- Excluir outras doenças e avaliar grau de gravidade da esofagite
- Método de escolha para o diagnóstico de DRGE na forma erosiva
- Detecta complicações
- Permite realizar biópsias

- Baixa sensibilidade e alta especificidade

História Natural



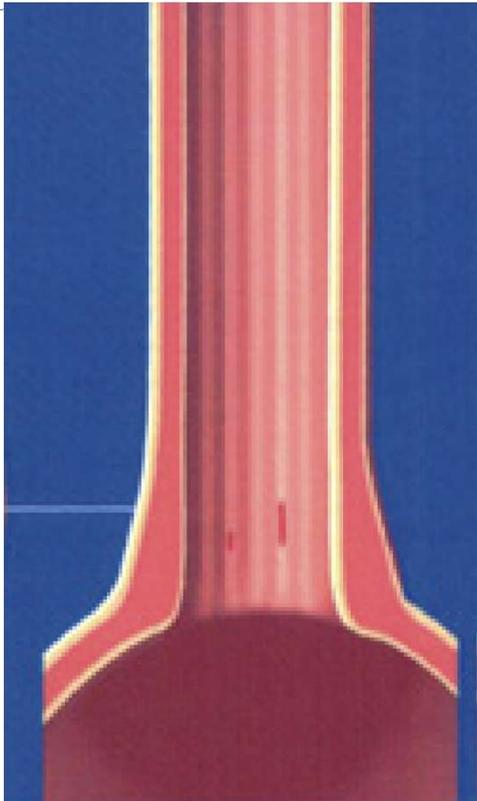
Classificação Endoscópica

- Alterações inflamatórias na esofagite de refluxo são identificadas como solução de continuidade envolvendo a transição esofagogástrica no esôfago distal

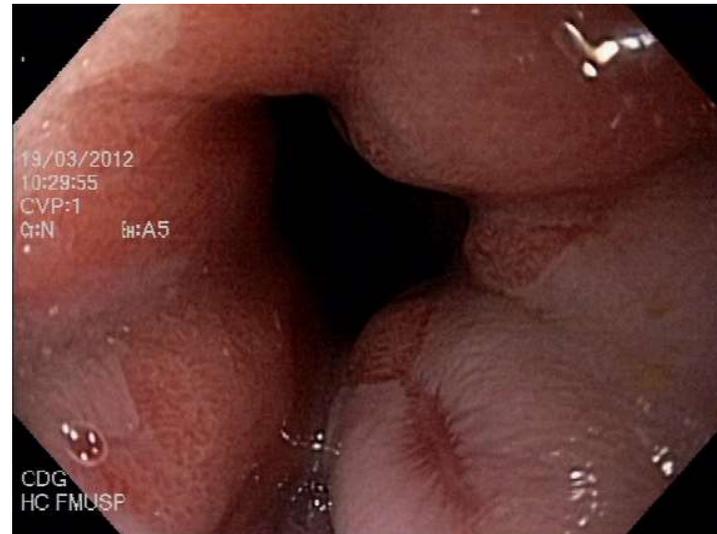
Classificação de Los Angeles

- Mais utilizada
- Boa correlação entre observadores
- Estima severidade da esofagite
- Exclui DRGE não erosiva e complicações

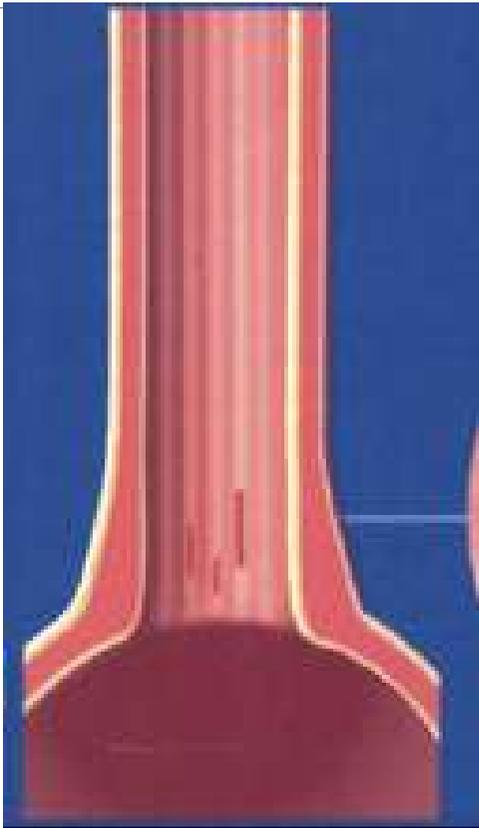
LOS ANGELES



Grade A: uma ou mais solução de continuidade da mucosa, menores que 5 mm e que não se estendem entre duas pregas adjacentes



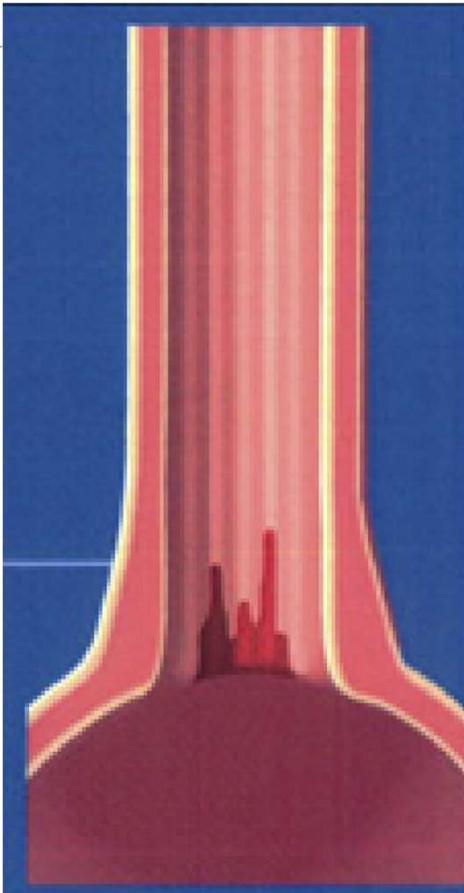
LOS ANGELES



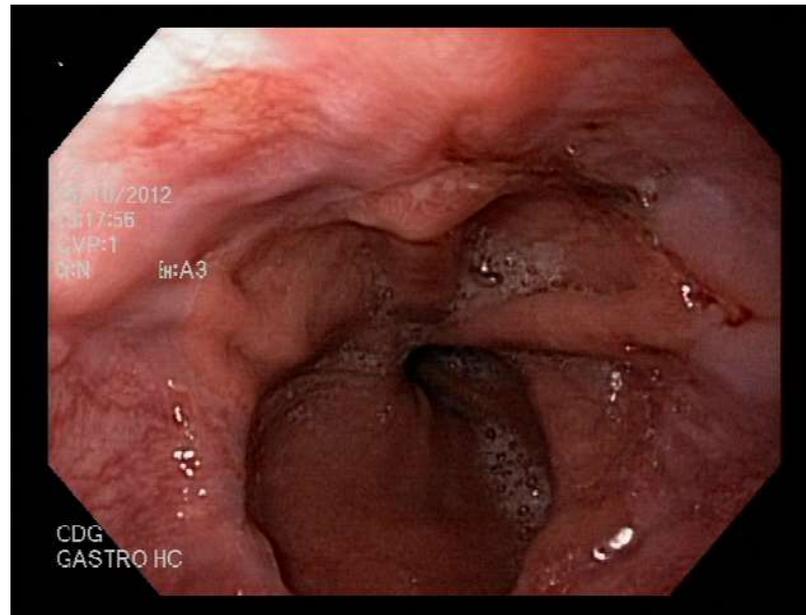
Grade B: uma ou mais solução de continuidade da mucosa, maiores que 5 mm e que não se estendem entre duas pregas adjacentes



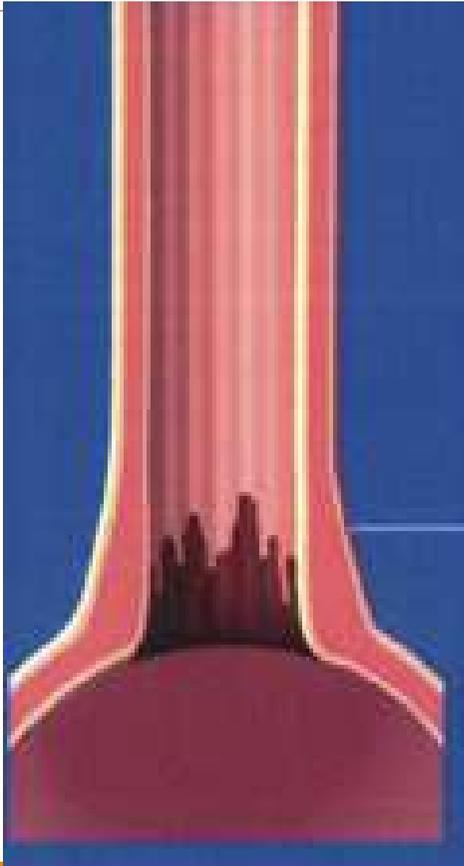
LOS ANGELES



Grade C: uma ou mais solução de continuidade da mucosa, que são contínuas entre duas ou mais pregas adjacentes, mas que envolvem menos que 75% da circunferência



LOS ANGELES



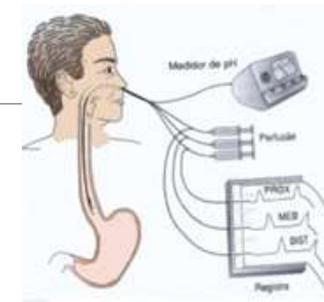
Grade D: uma ou mais soluções de continuidade da mucosa que envolvem pelo menos 75% da circunferência do esôfago



Exames diagnósticos

2. pHmetria de 24horas

- Sintomas típicos e não respondem a terapia
- Sintomas atípicos para confirmar diagnóstico
- Avaliação pós cirurgia antirrefluxo para avaliar se DRGE persiste



Exames diagnósticos

3. Impedanciometria

- Detecta alterações na resistência a passagem de corrente elétrica
- Detecta refluxo ácido, fracamente ácido e não ácido
- Sensibilidade maior

Recomendações diagnósticas

RECOMENDAÇÃO	GRAU DE EVIDÊNCIA	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Diagnóstico presuntivo de DRGE pode ser estabelecido baseado em sintomas típicos, recorrentes e sem sinais de alarme. Terapia com IBP é recomendada nesse cenário.	moderado	Forte
Endoscopia não é necessário na presença de sintomas típicos de DRGE, porém é recomendada na presença de sinais de alarme e para screening de pacientes com alto risco de complicações.	moderado	forte

Recomendações diagnósticas

RECOMENDAÇÃO	GRAU DE EVIDÊNCIA	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Manometria esofágica é recomendada na avaliação pre operatória, mas não tem papel no diagnóstico de DRGE	baixo	Forte
pHmetria 24h é indicada antes de se considerar terapia endoscópica ou cirúrgica em pacientes com DRGE não erosiva, como parte da avaliação de pacientes com sintomas refratários a IBP e em situações onde o diagnóstico de DRGE é questionado	baixo	forte

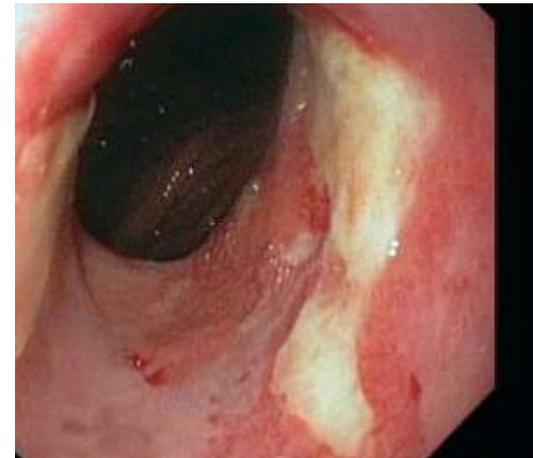
Complicações da DRGE

1. Erosões e úlceras esofágicas
2. Estenose péptica do esôfago
3. Esôfago de Barrett
4. Carcinoma de esôfago

Complicações da DRGE

1. Úlceras esofágicas

- Podem causar hemorragia digestiva alta
- Maioria cicatriza após supressão ácida com IBP



Complicações da DRGE

2. Estenose péptica do esôfago

- Estreitamento permanente da mucosa esofágica
- Disfagia progressiva
- Fatores de risco: caucasianos, idosos, longo tempo de exposição ácida, motilidade esofágica anormal

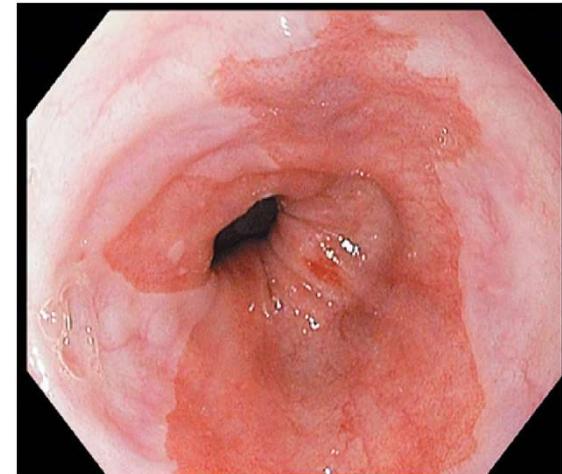


Complicações da DRGE

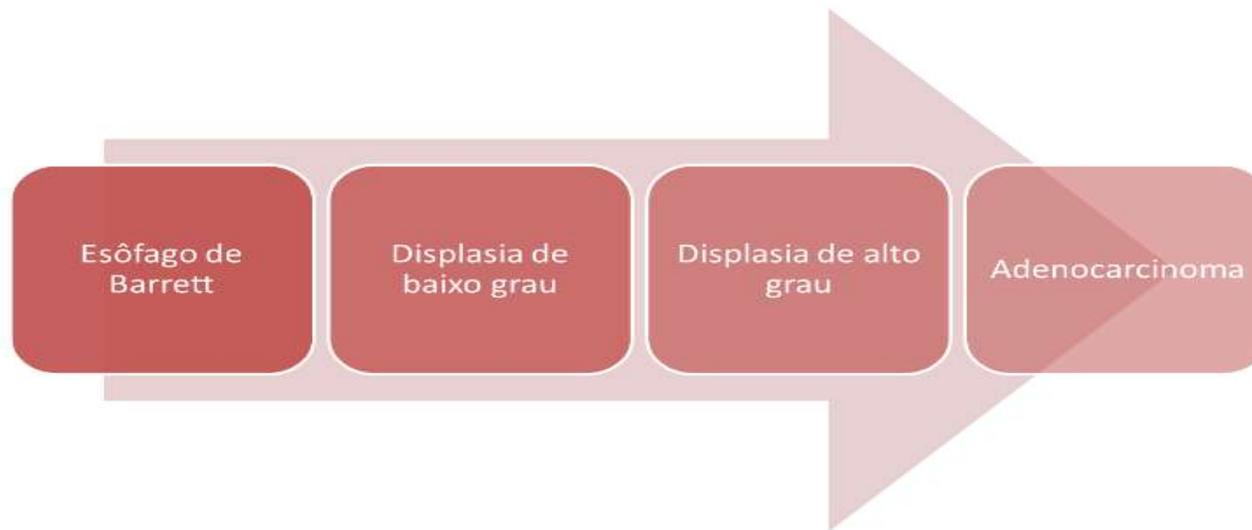
3. Esôfago de Barrett

- Um epitélio colunar anormal que predispõe a transformação maligna substitui o epitélio escamoso estratificado que normalmente está presente no esôfago distal

-Confirmação histológica



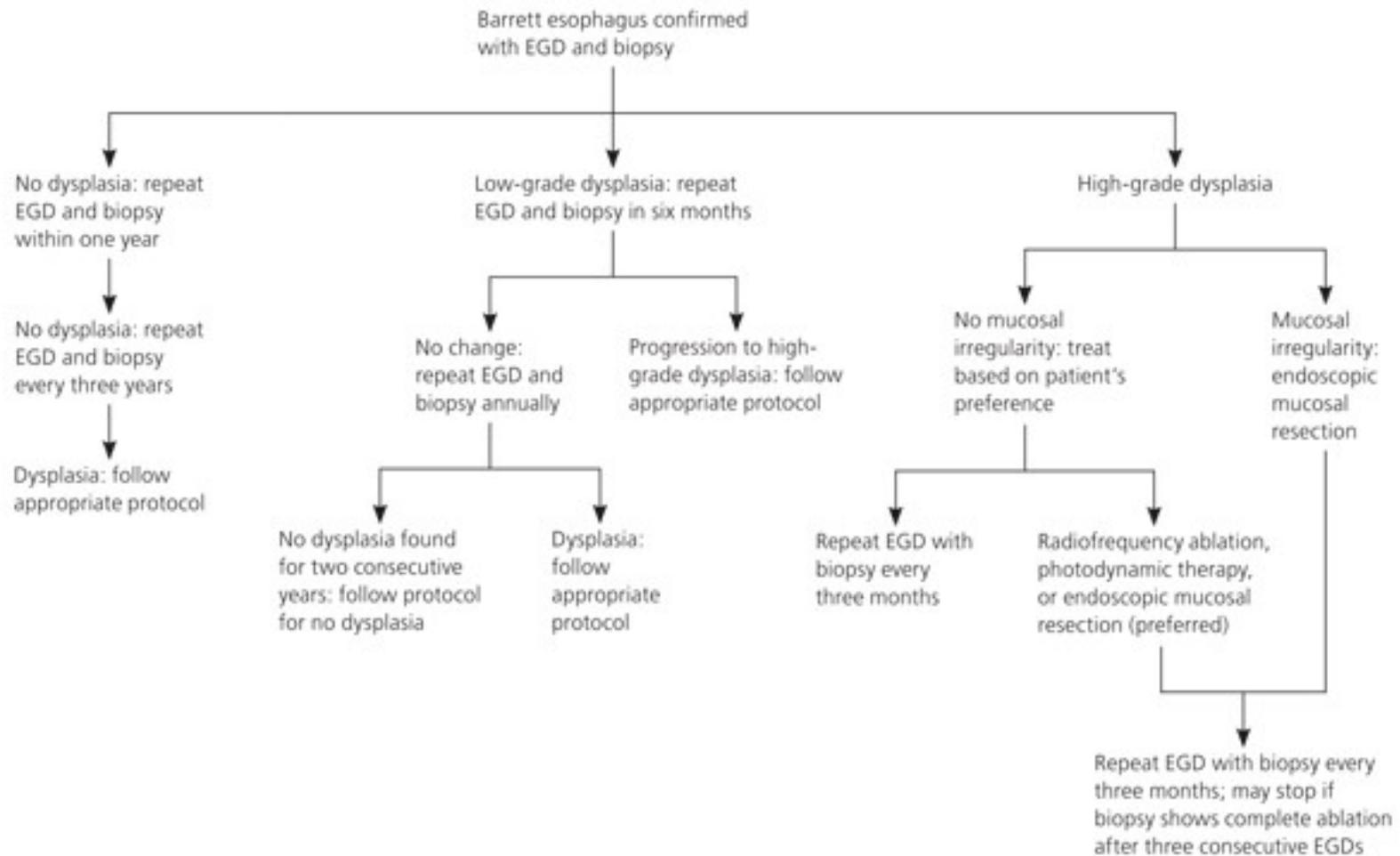
Complicações da DRGE



Complicações da DRGE

- Esôfago de Barrett e Adenocarcinoma
 - 30-40 maior o risco
 - Segmentos maiores de EB (> 3cm) → Aumenta o risco
 - Pode ocorrer na ausência de sintomas
 - Seguimento com EDA e biópsias

Seguimiento



Tratamento - Objetivos

- Alívio sintomático
- Cicatrização da esofagite
- Prevenir e tratar complicações
- Manter remissão

Tratamento – Medidas Comportamentais

- Perda de peso é recomendada para pacientes que tem sobrepeso ou que tiveram ganho de peso recente
- Elevação da cabeceira do leito
- Evitar refeições 2 a 3h antes de deitar
- Parar tabagismo
- Reeducação alimentar

Tratamento Clínico

- Supressão ácida
 - Antiácidos
 - Uso sob demanda para alívio dos sintomas
 - Início de alívio em 5 minutos
 - Curta duração: 30-60 minutos
 - Baixo custo e seguros
 - Hidróxido de Alumínio, hidróxido de Magnésio, bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio

Tratamento Clínico

- Agentes de superfície e alginatos
 - Sucralfato

- Anti-H2

Tratamento Clínico

- IBP

- As doses diárias devem ser administradas 30-60 min antes do café da manhã. A segunda dose, se necessário, deve ser antes da refeição da noite

- Uso diário é superior ao uso sob demanda

- Se resposta parcial ao IBP, aumentar a dose para duas vezes ao dia ou trocar IBP

DRGE REFRATÁRIA

- Persistência dos sintomas típicos que não respondem a dose dobrada de IBP durante um período de pelo menos 8 a 12 semanas

Mecanismos de falha terapêutica

MÁ ADERÊNCIA / POSOLOGIA INADEQUADA

PIROSE FUNCIONAL

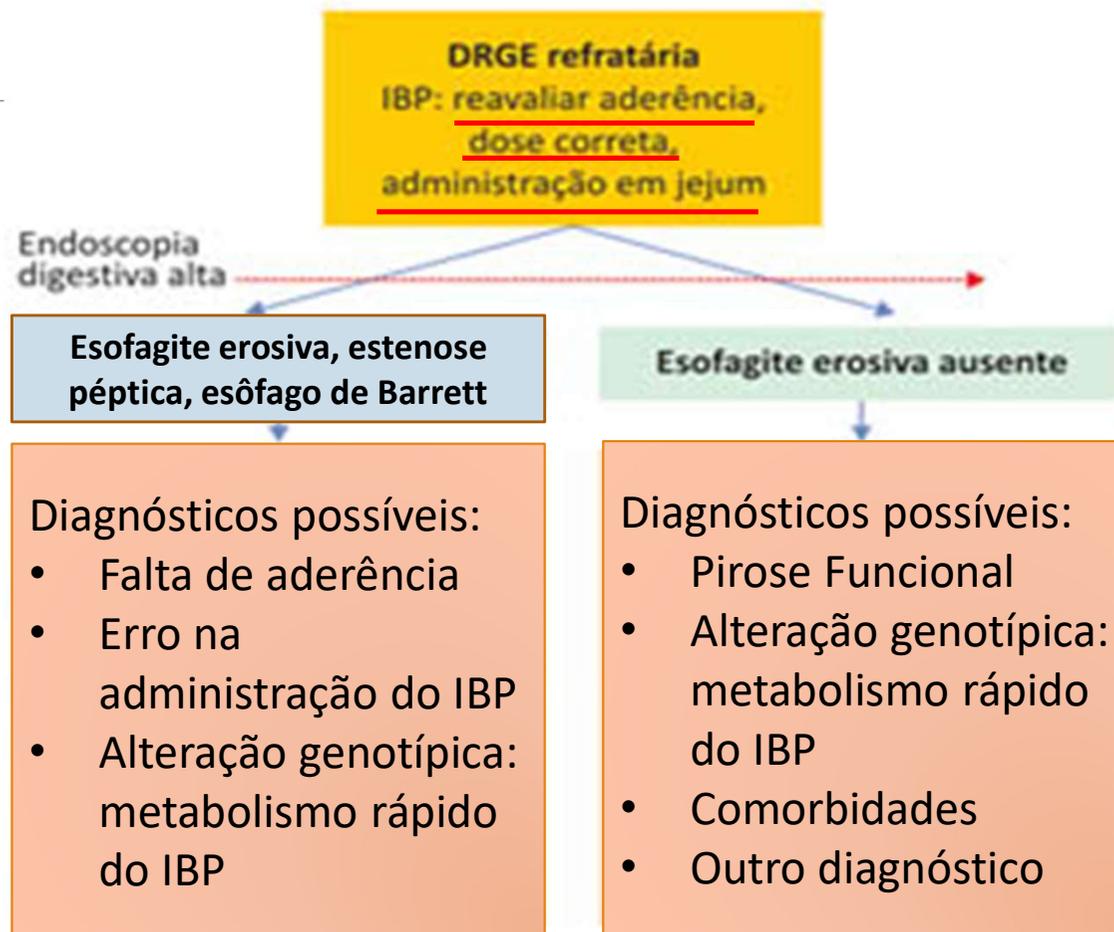
COMORBIDADES

DIFERENÇAS GENOTÍPICAS

OUTRAS CAUSAS



Principais causas



Mecanismos de falha terapêutica

MÁ ADERÊNCIA / POSOLOGIA INADEQUADA

PIROSE FUNCIONAL

COMORBIDADES

DIFERENÇAS GENOTÍPICAS

OUTRAS CAUSAS

PIROSE FUNCIONAL

- Causa mais comum de DRGE refratário
- Episódios de pirose que ocorrem na **ausência de evidências de DRGE, esofagite eosinofílica**, distúrbios da **motilidade** esofageana ou **anormalidades** morfológicas **estruturais**
- Presente nos últimos 3 meses, com o início dos sintomas há pelo menos 6 meses e com frequência mínima de 2 vezes por semana

PIROSE FUNCIONAL

SINTOMAS DE DRGE

+

EDA normal

+

pH-IMPEDANCIOMETRIA normal

CRITÉRIOS PRESENTES

SINTOMAS COM DURAÇÃO ≥ 03 MESES

INÍCIO DOS SINTOMAS 06 MESES ANTES DO DIAGNÓSTICO

Mecanismos de falha terapêutica

MÁ ADERÊNCIA / POSOLOGIA INADEQUADA

PIROSE FUNCIONAL

COMORBIDADES

DIFERENÇAS GENOTÍPICAS

OUTRAS CAUSAS

Mecanismos de falha terapêutica

MÁ ADERÊNCIA / POSOLOGIA INADEQUADA

PIROSE FUNCIONAL

COMORBIDADES

DIFERENÇAS GENOTÍPICAS

OUTRAS CAUSAS

Diferenças genotípicas

IBPs têm metabolização pelo citocromo hepático CYP2C19

↑ CYP2C || ↓ Menor eficácia

Polimorfismo genético

- Homozigoto metabolizador rápido
- Heterozitgoto metabolizador rápido
- Metabolizadores lentos

META ANALYSIS AND SYSTEMATIC REVIEW

Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis

Hitomi Ichikawa,* Mitsushige Sugimoto,*[†] Ken Sugimoto,* Akira Andoh[‡] and Takahisa Furuta[§]

Author	Patients (n)	NERD/GERD	CYP2C19 (RM/IM/PM)	PPI	Cure rate (ITT)			P value	Cure rate (PP)			P value		
					Total (%)	RM	IM		PM	Total (%)	RM		IM	PM
Furuta ¹⁶	74	GERD A-D	27/31/16	LPZ 30 mg	55.4	40.7% (11/27)	61.3% (19/31)	68.8% (11/16)	0.140	63.1	45.8% (11/24)	67.9% (19/28)	84.6% (11/13)	0.052
Kawamura ²³	88	GERD A-D	31/40/17	LPZ 30 mg	89.8	77.4% (24/31)	95.0% (38/40)	100% (17/17)	0.016	89.8	77.4% (24/31)	95.0% (38/40)	100.0% (17/17)	0.016
	58	GERD A-D	21/26/11	LPZ 30 mg	65.5	57.1% (12/21)	69.2% (18/26)	72.7% (8/11)	0.588	65.5	57.1% (12/21)	69.2% (18/26)	72.7% (8/11)	0.588
	76	GERD A-D	25/36/15	LPZ 30 mg	93.4	88.0% (22/25)	94.4% (34/36)	100% (15/15)	0.315	93.4	88.0% (22/25)	94.4% (34/36)	100.0% (15/15)	0.315
Ohkusa ²⁷	119	GERD A-D	46/53/20	OPZ 10 mg/20 mg	81.5	73.9% (34/46)	66.0% (35/53)	75.0% (15/20)	0.619	96.0	85.0% (34/40)	83.3% (35/42)	83.3% (15/18)	0.976
	66	GERD A-D	26/25/15	OPZ 10 mg/20 mg	78.8	73.1% (19/26)	84.0% (21/25)	80.0% (12/15)	0.629	78.8	73.1% (19/26)	84.0% (21/25)	80.0% (12/15)	0.629
	101	GERD A-D	40/43/18	OPZ 10 mg/20 mg	66.3	70.0% (28/40)	67.4% (29/43)	55.6% (10/18)	0.549	66.3%	70.0% (28/40)	67.4% (29/43)	55.6% (10/18)	0.549
	66	GERD A-D	26/25/15	OPZ 10 mg/20 mg	78.8	73.1% (19/26)	80.0% (20/25)	86.7% (13/15)	0.581	78.8	73.1% (19/26)	80.0% (20/25)	86.7% (13/15)	0.581
Schwab ³²	205	GERD A, B	148/51/6	EPZ 40 mg	48.8	50.7% (75/148)	43.1% (22/51)	50.0% (3/6)	0.666	48.8	50.7% (75/148)	43.1% (22/51)	50.0% (3/6)	0.666
Ariizumi ³⁴	103	GERD A-D	36/50/17	RPZ 10 mg	83.3	86.1% (31/36)	92.0% (46/50)	82.4% (14/17)	0.493	83.3	86.1% (31/36)	92.0% (46/50)	82.4% (14/17)	0.493
	49	GERD A-D	18/22/9	RPZ 10 mg	81.6%	83.3% (15/18)	77.3% (17/22)	88.9% (8/9)	0.730	81.6	83.3% (15/18)	77.3% (17/22)	88.9% (8/9)	0.730
Lee ³³	178	NERD/ GERD	60/63/31 [†]	RPZ 20 mg/ 40 mg	44.9	55.0% (33/60)	47.6% (30/63)	45.2% (14/31)	0.597	48.8	55.0% (33/60)	47.6% (30/63)	45.2% (14/31)	0.597
Yamano ²⁰	19	NERD M/ GERD A-C	5/8/6	RPZ 10 mg	100	100% (5/5)	100% (8/8)	100% (6/6)	1.000	100	100% (5/5)	100% (8/8)	100% (6/6)	1.000

META ANALYSIS AND SYSTEMATIC REVIEW

Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis

Hitomi Ichikawa,* Mitsushige Sugimoto,*[†] Ken Sugimoto,* Akira Andoh[‡] and Takahisa Furuta[§]

- Genótipos de metabolizadores rápidos do CYP2C19 podem ser um fator de risco para ser refratário a terapia com ibp

Dado que a eficácia da terapia com IBP no metabolizadores rápidos é limitada comparada com os metabolizadores lentos, o ajuste da dose de IBP individualizado baseado no genótipo pode ser uma estratégia terapêutica válida

Mecanismos de falha terapêutica

MÁ ADERÊNCIA / POSOLOGIA INADEQUADA

PIROSE FUNCIONAL

REFLUXO HIPERSENSIVEL

COMORBIDADES

DIFERENÇAS GENOTÍPICAS

OUTRAS CAUSAS

Outras causas

<u>PATOLOGIA</u>	<u>DESCRIÇÃO</u>
ACALASIA	- Pirose secundária à fermentação de alimentos retidos
CA ESOFAGO DISTAL	- Ulceração mimetizando úlcera péptica
ESTENOSE PÉPTICA	- Complicação de DRGE - Alívio pós-dilatação
ESOFAGITE <i>CAUSTICA POR PÍLULA INFECCIOSA</i>	- História de ingesta cáustica - Cândida / Herpes / CMV

Outras causas

<u>PATOLOGIA</u>	<u>DESCRIÇÃO</u>
ESOFAGITE EOSINOFILICA	<ul style="list-style-type: none">- 1/3 com sintomas de DRGE; Pirose isolado é raro; disfagia é mais comum- 0,8-9% dos casos de pirose refratária
ATRASO NO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO	<ul style="list-style-type: none">- sintomas podem melhorar após o tratamento- Outros sintomas associados

Sintomas refratários

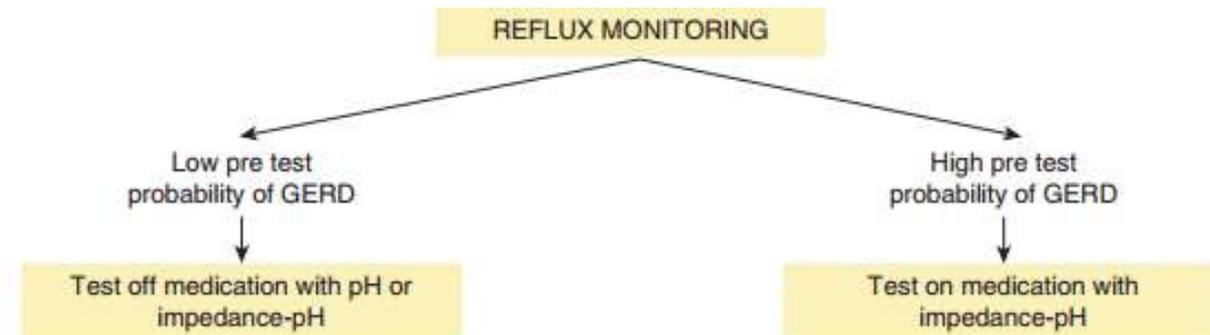
- 1º passo:
 - Otimizar terapia com IBP – adesão e posologia
 - Avaliar comorbidades / medicações

- Após:
 - Otimizar para 2 doses ao dia
 - Ou trocar de IBP
 - Melhora sintomática com uma dessas medidas: 20%

Sintomas refratários

- **Ausência de melhora:**

- Proceder maior investigação para diagnóstico diferencial
- Realizar EDA se ainda não tiver realizado
- Monitorização de refluxo
 - pHmetria 24 horas
 - pH-Impedanciometria



Outras terapias

- **Procinéticos**

- Aumento da pressão do esfíncter inferior do esôfago
- Estimula esvaziamento gástrico

Outras terapias

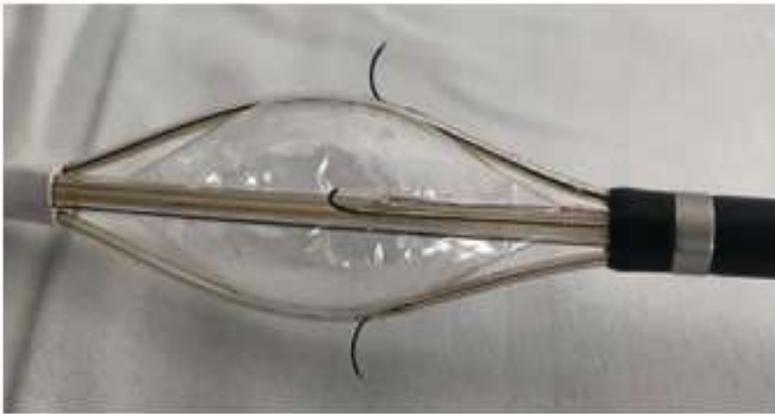
- **Agonista GABA_B**

- Baclofeno
 - Diminui os relaxamentos transitórios do EIE e diminui episódios de refluxo
 - Uso baseado em 2 RCTs pequenos
 - 10 mg 2x/d → 20 mg 3x/d
 - Efeitos colaterais importantes: sonolência, confusão mental, fadiga, tontura, vertigem, tremores
 - Ausência de dados de uso a longo prazo

Outras terapias

■ Stretta

- Tratamento endoscópico com radiofrequência
- Aprovado pelo FDA em 2000



Outras terapias

■ Stretta

- Seguimento 10 anos, estudo prospectivo
- 194/217
- 72% melhoraram o score de sintomas
- 41% com descontinuação do uso de ibp em 10 anos
 - No início, 100% usando ibp 2xd
 - Após 10 anos, 41% sem ibp, 34% ibp 1xd e 25% ibp 2xd

Outras terapias

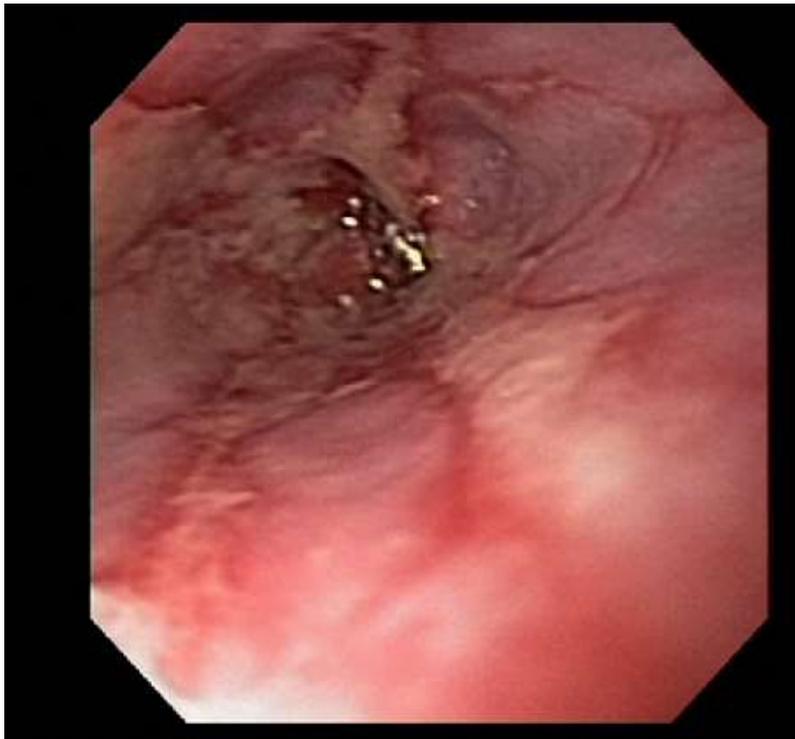
■ Tratamento cirúrgico

- Desejo de descontinuar medicação
- Efeitos colaterais associados a terapia medicamentosa
- Presença de grande hérnia hiato
- Esofagite refratária a terapia medicamentosa
- Sintomas persistentes causados por DRGE refratária documentado

Caso Clínico

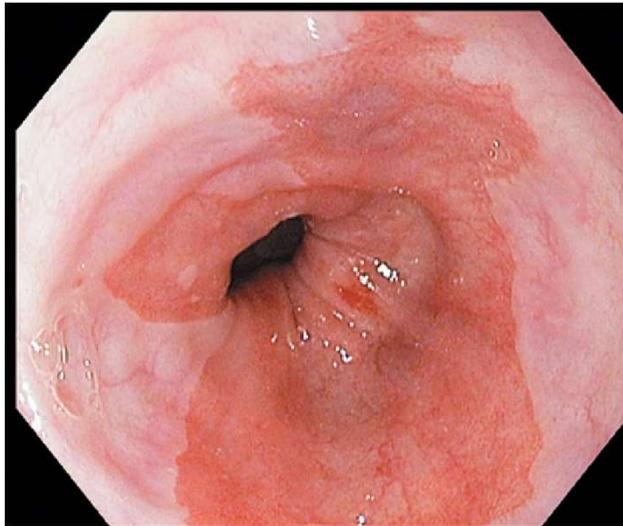
- Paciente 40 anos com queixa de pirose e regurgitação há anos, frequente. Nega perda de peso.
- Conduta?

Caso Clínico



- Tratamento clínico com medidas comportamentais e IBP
- Repetir EDA após 8 semanas

Caso Clínico



Conduta?

Caso Clínico

Gastroenterology 2017;152:706-715

AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE: EXPERT REVIEWS

The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association



Daniel E. Freedberg,¹ Lawrence S. Kim,² and Yu-Xiao Yang³

- DRGE complicado
- DRGE não complicado mas com evidência objetiva de exposição ácida
- Esôfago de Barrett
- Profilaxia de HDA em pacientes com uso crônico de AINEs se alto risco

Interação entre antiagregantes plaquetários e IBP

CME

Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease

Philip O. Katz, MD¹, Lauren B. Gerson, MD, MSc² and Marcelo F. Vela, MD, MSCR³

Am J Gastroenterol 2013; 108:308–328; doi:10.1038/ajg.2012.444; published online 19 February 2013

PPI therapy does not need to be altered in concomitant clopidogrel users as clinical data does not support an increased risk for adverse cardiovascular events. (Strong recommendation, high level of evidence)

ORIGINAL ARTICLE

Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Byron L. Cryer, M.D., Charles F. Contant, Ph.D., Marc Cohen, M.D., Angel Lanas, M.D., D.Sc., Thomas J. Schnitzer, M.D., Ph.D., Thomas L. Shook, M.D., Pablo Lapuerta, M.D., Mark A. Goldsmith, M.D., Ph.D., Loren Laine, M.D., Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Sabina A. Murphy, M.P.H., and Christopher P. Cannon, M.D., for the COGENT Investigators*

In conclusion, our randomized assessment of PPIs versus placebo in patients with coronary artery disease who were receiving dual antiplatelet therapy provides reassurance that there is no clinically significant cardiovascular interaction between PPIs and clopidogrel, whereas there is a significant reduction in gastrointestinal bleeding with PPI use as compared with placebo.

COGENT

4.9%

5.7%

Considerações Finais

- Suspeitar quando apresentar sintomas atípicos
- DRGE pode apresentar complicações
- Intensidade dos sintomas nem sempre se correlaciona com gravidade da doença
- Os gastroenterologistas são cada vez mais desafiados por pacientes com sintomas típicos de DRGE refratários
 - Avaliar aderência e posologia adequada das medicações
 - Confirmar a presença de refluxo gastroesofágico com monitorização esofágica
- Tratamento e seguimento adequado para prevenir complicações do DRGE