

CAPÍTULO 32

Doença do Refluxo Gastresofágico

Décio Chinzon

Claudio Lyoiti Hashimoto

Elisa Ryoka Baba

Joaquim Prado Pinto de Moraes-Filho

INTRODUÇÃO

Conceitua-se doença do refluxo gastresofágico (DRGE) como afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a ele, acarretando espectro variável de sintomas e/ou sinais esofágicos e/ou extra-esofágicos, associados ou não a lesões teciduais¹.

EPIDEMIOLOGIA

Prevalência

A doença do refluxo gastresofágico é uma das afecções mais freqüentes na prática médica, sendo considerada a doença orgânica mais comum do trato digestivo. A prevalência da DRGE tem sido estimada por inquéritos populacionais. Considera-se que cerca de 50% da população ocidental apresenta pirose uma vez ao mês e 5 a 10% desses indivíduos fazem referência diária desse sintoma².

Em nosso meio, um inquérito populacional nacional realizado pelo Instituto Datafolha em 22 capitais, com 14.000 indivíduos, revelou que 12% da população apresenta pirose semanalmente³. Esses dados assemelham-se a outros estudos em populações ocidentais, nos quais o relato de pirose semanal variou de 10 a 20%³. A prevalência de pirose na população varia conforme a região geográfica, sendo bem menor em países orientais⁴.

A prevalência de esofagite erosiva e outras complicações da DRGE entre pacientes que apresentam sintomas típicos de refluxo gastresofágico (RGE) é cerca de 40%, variando entre 10 e 60%^{2,5}. Desse modo, uma parcela significativa de pacientes apresenta sintomas de RGE, sem lesões demonstráveis à endoscopia, caracterizando a forma não erosiva da doença. Esse grupo engloba em torno de 40 a 60% dos pacientes com DRGE^{2,5}.

Estima-se que 20% da população norte-americana apresenta sintomas de DRGE e 5% dos pacientes com sintomas de doença do refluxo gastresofágico, com pelo menos um episódio de refluxo por semana, sejam portadores de *esôfago de Barrett*⁶. Mantidas as proporções, é possível que 1 em cada 100 adultos apresente *esôfago de Barrett* nos Estados Unidos^{4,7,8}.

Fatores de Risco

Reconhecem-se fatores de risco populacionais para desenvolvimento da DRGE:

- Idade.
- Sexo.
- Gestação.
- Obesidade.
- Fatores genéticos.
- Hérnia hiatal.

A DRGE ocorre em todas as faixas etárias. Entretanto, a prevalência dessa condição clínica, bem como de suas complicações como estenoses e úlceras, é maior entre indivíduos idosos^{9,10}.

Alguns estudos sugerem que a evolução da doença do refluxo seja diferente entre homens e mulheres. A esofagite de refluxo seria mais prevalente (3:1) em homens, inclusive na nossa experiência^{9,10,11}. Já entre as mulheres, durante a gravidez, a prevalência de pirose alcança 40 a 80% das pacientes^{2,10}.

Indivíduos obesos apresentam maior freqüência de sintomas relacionados com o refluxo, havendo correlação entre o peso e a intensidade de refluxo^{2,10}.

A participação de fatores genéticos condicionando a ocorrência de doença do refluxo ainda não é conhecida, muito embora sintomas de refluxo sejam mais freqüentes entre familiares de pacientes do que entre controles¹².

A presença de hérnia hiatal relaciona-se com as formas mais graves de esofagite de refluxo. Entre os pacientes com esofagite, há relação entre o tamanho da hérnia hiatal e a intensidade da esofagite².

FISIOPATOLOGIA

A esofagite ocorre como consequência da exposição da mucosa esofágica ou supra-esofágica ao conteúdo intragástrico que contém agentes agressores, como ácido, pepsina, sais biliares e enzimas pancreáticas¹³. A magnitude da exposição da mucosa esofágica ao conteúdo intragástrico depende da freqüência dos episódios de refluxo gastresofágico, do volume e agressividade do conteúdo refluído, do tempo de contato do ácido com a mucosa esofágica e da resistência tecidual a esse conteúdo agressivo, conforme pode ser visto no Quadro 32.1 e Figuras 32.1 e 32.2¹³.

Em condições normais, existe exposição da mucosa esofágica ao conteúdo intragástrico, com episódios de refluxo de curta duração e rápida depuração, geralmente no período pós-prandial, denominado *refluxo fisiológico*^{4,14}.

O refluxo gastresofágico torna-se patológico quando a resistência do epitélio ao conteúdo refluído é superada. Diversos fatores contribuem para tornar o refluxo patológico: número excessivo de episódios de refluxo, depuração esofágica ineficiente, menor resistência da mucosa ao conteúdo refluído ou pela interação do refluxo ácido com co-fatores dietéticos, comportamentais e emocionais¹³.

Verifica-se, desse modo, que a DRGE é uma condição clínica multifatorial, em que vários fatores contribuem em sua patogênese. Ademais, a ocorrência de sintomas intermitentes em alguns pacientes com DRGE sugere que

QUADRO 32.1 – Fatores patogênicos na doença do refluxo gastroesofágico

- Episódios de refluxo gastroesofágico:
 - Freqüência
 - Volume e extensão do refluxo
- Capacidade de depuração esofágica
- Agressividade do conteúdo refluído:
 - Ácido
 - Pepsina
 - Hiperosmolaridade
- Resistência tecidual ao conteúdo refluído:
 - Barreira pré-epitelial
 - Barreira epitelial
 - Barreira pós-epitelial

existe um balanço constante entre fatores agressivos e defensivos da mucosa que, eventualmente, podem sofrer alterações^{4,13}.

Mecanismo dos Episódios de Refluxo

A condição básica para o surgimento da DRGE é, portanto, a ocorrência de episódios de refluxo gastroesofágico patológico. Esses episódios são limitados pela junção esofagogastrica, com características morfofuncionais adequadas a um mecanismo valvular, que atua como barreira anti-refluxo¹³.

Os vários componentes anatomofuncionais da junção esofagogastrica são:

- Esfíncter inferior do esôfago (EIE) que corresponde a um segmento de musculatura lisa de 3 a 4cm, tonicamente contraído.
- Compressão extrínseca sobre o EIE exercida pelo pilar direito da crura diafragmática.
- Porção intra-abdominal do esôfago.
- Ligamento frenoesofágico.
- Função de válvula exercida pelo ângulo agudo de His entre o esôfago distal e o estômago proximal.

A competência da junção esofagogastrica como barreira anti-refluxo está relacionada com o somatório de seus componentes, que mantém uma zona de pressão

elevada na maior parte do tempo, conforme observado no Quadro 32.2 e Figura 32.1¹³.

Alterações nos componentes da junção esofagogastrica levam à incompetência na função de barreira; quanto maior o seu desarranjo, menor a capacidade de prevenir os episódios de refluxo e, conseqüentemente, maior exposição da mucosa esofágica ao conteúdo intragástrico.

Os principais mecanismos que permitem a ocorrência de episódios de refluxo gastroesofágico são fenômenos relacionados com o comportamento do esfíncter inferior do esôfago (EIE), tais como:

- Relaxamentos transitórios do EIE.
- Hipotensão do EIE.
- Aumento abrupto da pressão intra-abdominal suplantando a pressão esfincteriana^{4,13}.

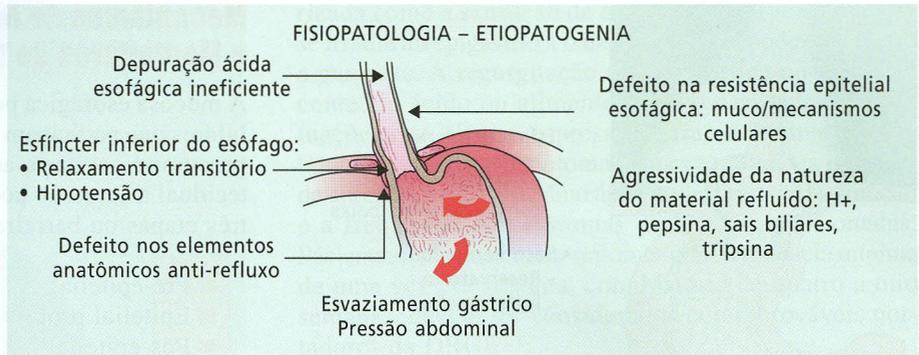
Os relaxamentos transitórios do EIE ocorrem independentemente da deglutição, acompanham-se de inibição do diafragma crural e, em geral, têm duração maior que 10s. Representam o principal mecanismo de ocorrência de refluxo em pacientes com DRGE leve, notadamente em indivíduos com pressão basal do EIE normal^{4,13}. Os pacientes com DRGE aparentemente não apresentam um número maior de episódios de relaxamentos transitórios que os controles. Entretanto, constatou-se a presença de refluxo ácido associado em uma maior proporção dos relaxamentos transitórios (Figura 32.3)^{13,15}.

Em condições normais, a pressão basal do EIE varia de 10 a 30mmHg acima da pressão intragástrica. Essa pressão não é constante, apresentando oscilações relacionadas com vários fatores, como as fases do complexo motor interdigestivo, período pós-prandial e sono. A pressão basal do EIE pode sofrer influência de outros fatores, como distensão gástrica, peptídeos, hormônios e medicamentos. Um grande número de pacientes com DRGE apresenta pressão basal do EIE dentro de valores normais, o que reforça a importância dos relaxamentos transitórios como mecanismo de refluxo. Nos casos em que existe hipotensão esfincteriana, é freqüente ocorrer refluxo durante episódios de aumento de pressão intra-abdominal e, também, *refluxo livre* (aquele que ocorre sem variação de pressão intragástrica ou do EIE). Os episódios de refluxo livre geralmente ocorrem quando a pressão basal do EIE é menor do que 5mmHg^{13,15}.



Figura 32.1 – Componentes da barreira anti-refluxo na junção esofagogastrica.

Figura 32.2 – Elementos fisiopatológicos envolvidos na doença do refluxo gastresofágico.



978-85-7241-771-6

O diafragma crural desempenha importante papel no mecanismo esfinteriano da junção esofagogástrica, sendo considerado como a porção externa desse esfíncter. A contração da crura diafragmática contribui para a manutenção da zona de alta pressão na junção esofagogástrica, sobretudo na inspiração e durante aumento de pressão intra-abdominal. Durante o relaxamento esfinteriano, há inibição seletiva da contração muscular da crura diafragmática^{13,15}.

A presença de hérnia hiatal pode acarretar várias alterações na junção esofagogástrica que influenciam sua atuação como barreira anti-refluxo, como dissociação entre o diafragma crural e o esfíncter inferior do esôfago e alteração na extensão e pressão basal do EIE, possivelmente por afetar

fibras musculares que compõem sua porção inferior (Fig. 32.4). Demonstrou-se que pacientes com hérnia hiatal apresentam maior suscetibilidade a refluxo induzido por manobras de esforço (aumento de pressão intra-abdominal), maior frequência de relaxamentos transitórios do EIE induzidos por distensão gástrica e refluxo ocorrendo durante as deglutições, conforme pode ser visto no Quadro 32.3^{13,15}.

Mecanismos de Depuração Esofágica

Quando ocorre contato da mucosa esofágica ou supra-esofágica com o conteúdo intragástrico refluído, o efeito deletério sobre a mucosa associa-se com a magnitude desse contato: quanto maior o contato, mais grave a lesão. Por essa razão, são importantes os mecanismos de depuração esofágica na patogênese da DRGE^{13,15}.

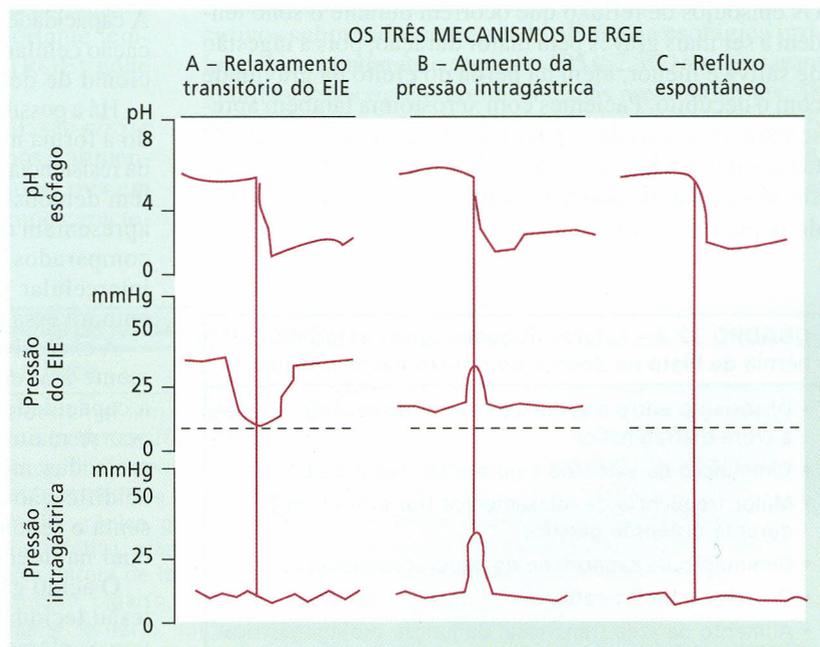
A remoção do conteúdo refluído e a sua neutralização dependem basicamente de dois fatores: presença de peristalse esofágica e produção satisfatória de secreção salivar. Além destes, a ação da gravidade pode atuar como fator auxiliar no esvaziamento esofágico^{13,15}.

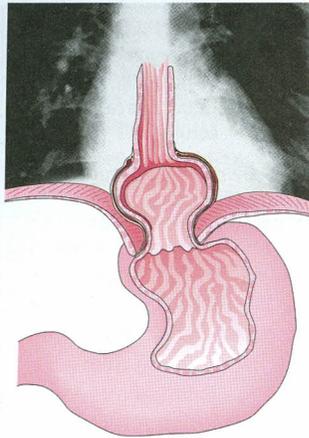
A peristalse esofágica promove o esvaziamento esofágico da maior parte do conteúdo refluído. Pacientes com

QUADRO 32.2 – Componentes da barreira anti-refluxo na junção esofagogástrica

- Esfíncter inferior do esôfago
- Crura diafragmática
- Segmento intra-abdominal do esôfago
- Ângulo agudo da junção esofagogástrica – ângulo de His
- Ligamento frenoesofágico

Figura 32.3 – Mecanismos de refluxo gastresofágico. EIE = esfíncter inferior do esôfago; RGE = refluxo gastresofágico.





- Esfíncter inferior do esôfago
 - Pressão constantemente baixa
- Saco herniado:
 - Reservatório intratorácico
- Diafragma:
 - Ausência do pinçamento esofágico

Figura 32.4 – Hérnia de hiato e refluxo gastroesofágico.

doença do refluxo podem apresentar disfunções peristálticas (caracterizadas em estudos manométricos por falhas de condução peristáltica e contrações de baixa amplitude: < 30mmHg) que se associam a distúrbios de esvaziamento, com prolongamento do tempo de depuração esofágica (denomina-se *tempo de depuração esofágica* ao período de tempo necessário para elevar o pH intra-esofágico para valores superiores a 4, após um episódio de refluxo). Essas alterações peristálticas são mais frequentes nos casos com esofagites mais graves (como observadas, por exemplo, na esclerose sistêmica progressiva)^{13,15}.

A presença de hérnia hiatal, sobretudo as não-reduzíveis, também pode afetar a capacidade de depuração esofágica. Nesses casos, ocorre dificuldade de remoção do material refluído, por haver fluxo retrógrado a partir da hérnia, durante as deglutições. Esse fenômeno tem sido descrito como “re-refluxo”^{13,15}.

A neutralização de ácido pela secreção salivar representa a etapa final da depuração esofágica, que é uma verdadeira limpeza do ácido refluído presente no esôfago. Os episódios de refluxo que ocorrem durante o sono tendem a ser mais graves pela maior duração, pois a ingestão de saliva é menor, além da perda do efeito da gravidade com o decúbito. Pacientes com xerostomia também apresentam alteração da capacidade de depuração ácida. O tabagismo parece também influenciar a diminuição da atividade neutralizadora da saliva, com aumento de tempo de depuração esofágica^{13,15}.

QUADRO 32.3 – Fatores fisiopatológicos associados à hérnia de hiato na doença do refluxo gastroesofágico

- Dissociação entre o esfíncter inferior do esôfago (EIE) e a crura diafragmática
- Diminuição da extensão e da pressão basal do EIE
- Maior frequência de relaxamentos transitórios do EIE durante distensão gástrica
- Diminuição da capacidade de depuração esofágica
- Ocorrência de “re-refluxo”
- Aumento da área transversal da junção esofagogástrica

Mecanismos de Resistência Tecidual e Mediadores de Lesão

A mucosa esofágica possui mecanismos intra e extracelulares que participam da manutenção da sua integridade, procurando evitar a acidificação celular. A resistência tecidual à agressão pode ser didaticamente dividida em três etapas ou barreiras:

- Pré-epitelial.
- Epitelial propriamente dita.
- Pós-epitelial^{13,15}.

978-85-7241-771-6

A barreira pré-epitelial é formada por uma fina camada de muco, bicarbonato e água. O primeiro ponto de contato com o conteúdo refluído gástrico refluído ocorre nessa fase, em que ocorre certa neutralização do ácido pelo bicarbonato. O bicarbonato é produzido nas porções distais e proximais do esôfago por glândulas da camada submucosa. O muco atua tanto como lubrificante, quanto protetor da mucosa, pois, embora pouco efetivo em bloquear a passagem do íon H⁺, impede que moléculas maiores como a pepsina a ultrapasse. A barreira pré-epitelial esofágica é muito menos efetiva que a barreira gástrica ou duodenal. Dessa forma, a maior parte da resistência tecidual se dá na camada epitelial propriamente dita^{4,13,15}.

A camada epitelial esofágica possui mecanismos de defesa estruturais e fisiológicas. A barreira anatômica, composta pelas membranas celulares, junções intercelulares e uma matriz glicoprotéica intercelular, constitui uma verdadeira barreira mecânica, limitando a difusão do ácido e da pepsina. A defesa fisiológica é representada pelo tamponamento intracelular e intercelular por bicarbonato e, também, por mecanismos de transporte iônico, por meio da troca do íon H⁺ intracelular pelo sódio, nas membranas basolaterais^{4,13,15}.

A resistência pós-epitelial depende fundamentalmente do fluxo sanguíneo que carrega nutrientes e elementos de defesa como prostaglandinas, além de prover bicarbonato, que atua em conjunto com os outros elementos já citados. A capacidade de replicação tecidual, com aumento de replicação celular induzida por lesão, é outro mecanismo adicional de defesa da mucosa esofágica^{4,13,15}.

Há a possibilidade de que pacientes com DRGE, incluindo a forma não erosiva, apresentem alterações primárias da resistência tecidual. Estudos com microscopia eletrônica têm demonstrado que pacientes com pirose persistente apresentam dilatação de espaços intercelulares, quando comparados com controles. Esse aumento de espaço intercelular poderia propiciar maior difusão de ácido, embora essa possibilidade necessite confirmação^{4,13,15}.

A excessiva acidificação da luz esofágica leva inicialmente a alterações das junções intercelulares. Quando a capacidade de tamponamento intercelular é vencida, ocorre maior difusão do ácido para o intracelular, por meio das membranas basolaterais, com conseqüente acidificação do citosol. A acidificação do citosol representa o fenômeno mais relevante que leva à lesão tecidual na doença do refluxo gastroesofágico^{4,13,15}.

O ácido gástrico não representa o único mediador de lesão tecidual. O material refluído gástrico contém diversos elementos que contribuem como mediadores de

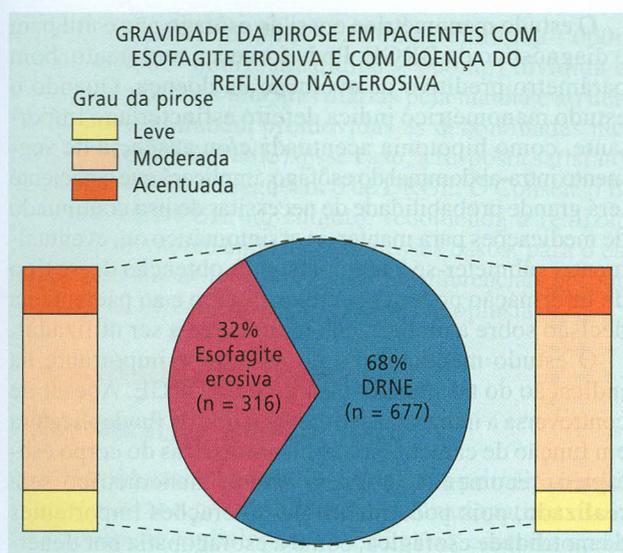


Figura 32.5 – Falta de correlação entre a gravidade do refluxo e o grau de esofagite. DRNE = doença do refluxo não-erosiva.

lesão da mucosa esofágica, tais como pepsina, sais biliares, tripsina, lisolecitina, além de conteúdo hiperosmolar relacionado com a ingestão de alimentos. Entre estes, a pepsina parece desempenhar papel fundamental na agressão. É possível que a ação proteolítica da pepsina sobre as junções intercelulares facilite a difusão do íon H⁺ no espaço intercelular^{4,13,15}.

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

O primeiro passo para o diagnóstico da DRGE é o conhecimento do conceito e das várias formas de apresentação clínica. Destaca-se a participação de outros agentes agressivos à mucosa esofágica, além dos presentes na secreção gástrica. Nota-se também que o refluxo pode atingir órgãos adjacentes ao esôfago, assim como os sintomas e/ou sinais esofágicos, atípicos ou extra-esofágicos, podem ser provocados pelo refluxo. É importante lembrar, ainda, que o refluxo gastroesofágico (RGE) pode ou não determinar lesões teciduais^{1,4}.

As manifestações clínicas típicas da DRGE são *pirose* e *regurgitação*. A pirose ocorre, em geral, após a alimentação, especialmente se a refeição for copiosa, rica em gordura, condimentada e ácida (cítricos), sendo caracte-

rizada como a sensação de queimação retroesternal que se irradia do epigástrio à base do pescoço, podendo atingir a garganta. A regurgitação ácida significa o retorno de conteúdo ácido ou alimentos para a cavidade oral. Situações que elevam a pressão intra-abdominal podem também exacerbar o sintoma e, por outro lado, a ingestão de antiácidos ou até mesmo água pode aliviá-lo. A duração e a frequência dos sintomas devem ser questionadas. Pacientes que apresentam sintomas com frequência mínima de uma vez por semana, com história de quatro a oito semanas, devem ser considerados como prováveis portadores da DRGE^{1,4}.

Apesar de esses sintomas sugerirem a presença da afecção, vale salientar que outras doenças podem cursar com um desses sintomas. Contudo, quando os dois sintomas estão associados, a probabilidade de o paciente ser portador da DRGE é superior a 90%^{1,4}.

A intensidade e a frequência dos sintomas do refluxo são fracos preditores da presença ou gravidade da esofagite, mas a duração da doença está associada a aumento do risco para o desenvolvimento do esôfago de Barrett⁶ (Fig. 32.5).

Na abordagem inicial do paciente, é importante considerar a *idade* e a presença ou não de manifestações de alarme. A investigação diagnóstica imediata por meio do exame endoscópico é particularmente importante em pacientes maiores de 40 anos, bem como nos que apresentam *manifestações de alarme* (*disfagia, odinofagia, anemia, hemorragia digestiva, emagrecimento*). Deve-se considerar também a presença de *história familiar de câncer, náuseas e vômitos, sintomas de grande intensidade ou de ocorrência noturna*^{1,4}.

Mais recentemente, reconheceu-se que outras manifestações clínicas (chamadas de atípicas e de extra-esofágicas) podem ser decorrentes do refluxo gastroesofágico (Tabela 32.1). Considera-se que a dor torácica não-cardíaca (DTNC), a sensação de *globus* faríngeo (manifestações atípicas) e as manifestações extra-esofágicas respiratórias, orais e otorrinolaringológicas possam também ser decorrentes do RGE^{1,4,16}.

Nasi *et al.*, em estudo avaliando 200 pacientes consecutivos submetidos a exame de pHmetria esofágica prolongada, encontraram o seguinte: 105 (52,5%) apresentavam manifestações típicas como sintomas predominantes; 48 (24%) manifestações extra-esofágicas e 47 (23,5%) manifestações atípicas. É interessante observar que, nessa série, cerca de 50% dos pacientes apresentavam sintomatologia predominante atípica ou extra-esofágica¹⁷.

TABELA 32.1 – Manifestações atípicas da doença do refluxo gastroesofágico

ÓRGÃO-ALVO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA
Esôfago	Dor torácica retroesternal sem evidência de enfermidade coronariana (dor torácica não-cardíaca), <i>globus hystericus</i> (<i>faringeus</i>)
Pulmão	Asma, tosse crônica, fibrose pulmonar idiopática, apnéia do sono, hemoptise, bronquite, bronquiectasias, pneumonias de repetição
Otorrinolaringológico	Otite média, sinusite crônica, gotejamento nasal posterior, laringoespasma, estenose de laringe, estenose glótica, estenose de traquéia, granulomas e pólipos de laringe, laringite posterior crônica, úlcera de laringe, úlcera de aritenóide, hiperqueratose de laringe, faringite, rouquidão, pigarro, neoplasia de laringe, otalgia
Cavidade oral	Desgaste no esmalte dentário, halitose, aftas, alterações gengivais

Vale dizer que a ausência de sintomatologia típica não descarta a hipótese de DRGE. Segundo Nasi *et al.*, entre os pacientes que tiveram refluxo patológico confirmado por pHmetria: 50% tinham DTNC; 50%, manifestações otorrinolaringológicas; 25%, manifestações respiratórias e, 23%, sensação de *globus*. Não apresentavam queixas típicas de refluxo¹⁷.

A melhor estratégia diagnóstica a ser utilizada na avaliação da DRGE dependerá do tipo de manifestação predominante que o paciente apresentar e qual o tipo de informação que se deseja obter.

Será apresentada a seguir a recomendação de investigação diagnóstica, de acordo com a manifestação clínica predominante.

Sintomatologia Típica (Pirose e/ou Regurgitação)

Quando os sintomas predominantes são típicos, o exame endoscópico é o método de escolha para o diagnóstico das lesões causadas pelo refluxo gastresofágico. Permite avaliar a presença e a gravidade da esofagite e realizar biópsias onde e quando necessário, além da facilidade de sua execução e disponibilidade na maioria dos centros médicos em nosso meio¹ (Fig. 32.6).

Quando é diagnosticada a presença de erosão esofágica, está confirmada a forma erosiva da DRGE. A ausência de erosão esofágica, entretanto, não descarta a hipótese de DRGE, pois cerca de 40 a 60% dos portadores dessa afecção não apresentam alterações endoscópicas (DRGE não erosiva)¹. Nesses casos, a pHmetria esofágica prolongada é indicada para identificar os pacientes que, apesar de terem RGE patológico, não apresentam esofagite¹⁷. Se o estudo pHmétrico do esôfago não estiver disponível, é lícito realizar teste terapêutico com inibidores da bomba de prótons (IBP) em dose dobrada e considerar, nos casos com boa resposta, a hipótese de a DRGE ser a causa dos sintomas¹.

O estudo manométrico em si do esôfago não é útil para o diagnóstico da DRGE. Pode fornecer, entretanto, bom parâmetro preditivo de evolução da doença. Quando o estudo manométrico indica defeito esfinteriano importante, como hipotonia acentuada e/ou ausência de segmento intra-abdominal do esôfago, implicará que o paciente terá grande probabilidade de necessitar do uso continuado de medicações para manter-se assintomático ou, eventualmente, submeter-se à hiatoplastia. A obtenção desse tipo de informação poderá ser útil ao clínico e ao paciente na decisão sobre a modalidade terapêutica a ser utilizada¹.

O estudo manométrico do esôfago é importante na indicação do tratamento cirúrgico da DRGE. Apesar de controversa a indicação de adaptar o tipo de fundoplicatura em função de características manométricas do corpo esofágico, recomenda-se que o estudo manométrico seja realizado, pois pode identificar alterações importantes da motilidade esofágica, como a esofagopatia por denervação (acalásia, megaesôfago), nas quais a realização de fundoplicatura pode precipitar o aparecimento ou agravamento da disfagia^{1,17}. Outro argumento a favor da realização pré-operatória do estudo manométrico é a obtenção de um quadro referencial da atividade motora esofágica, que pode ser útil para o estabelecimento de decisões terapêuticas na presença de eventuais complicações pós-operatórias (basicamente, disfagia persistente)^{1,17}.

Teste Terapêutico

Pacientes com menos de 40 anos de idade que apresentam manifestações típicas (*pirose e regurgitação*), sem manifestações de alarme, podem ser considerados para receber terapêutica com inibidores da bomba de prótons (IBP) em dose plena diária (omeprazol – 40mg, lansoprazol – 30mg, pantoprazol – 40mg, rabeprazol – 20mg, esomeprazol – 40mg) por quatro semanas, como conduta inicial¹. Em condições excepcionais em que os IBP não podem ser utilizados, podem ser empregados os bloqueadores dos receptores H₂ da histamina no dobro da dose

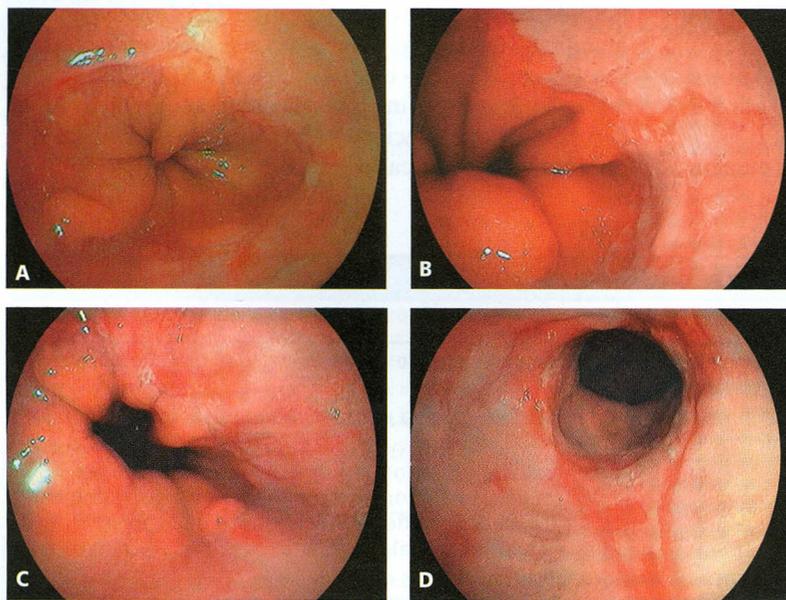


Figura 32.6 – Doença do refluxo gastresofágico. (A) Esofagite erosiva grau A de Los Angeles (soluções de continuidades < 5mm). (B) Esofagite erosiva grau B de Los Angeles (soluções de continuidades > 5mm). (C) Esofagite erosiva grau C de Los Angeles (soluções de continuidades, com sinais de confluência em menos de 70% da circunferência). (D) Esofagite erosiva grau D de Los Angeles (soluções de continuidade, com sinais de confluência em mais de 70% da circunferência).

plena diária (cimetidina – 1.600mg, ranitidina – 600mg, famotidina – 80mg, nizatidina – 600mg) dividida em, no mínimo, duas tomadas diárias pela manhã e ao deitar. Devem ser também promovidas as denominadas medidas comportamentais. Nesse caso, a resposta satisfatória permite inferir o diagnóstico de DRGE. O Consenso Brasileiro da DRGE, no entanto, recomenda a realização prévia de exame endoscópico nesses casos, para o estabelecimento *ab initio* do diagnóstico diferencial com outras afecções (úlceras pépticas, gastrite, neoplasia)¹.

Sintomatologia Atípica

Dor Torácica Não-cardíaca

Diante do paciente com dor torácica, a primeira hipótese é considerar a possibilidade de coronariopatia e realizar investigação cardiológica^{1,18}. Estima-se, contudo, que, em 30% dos casos encaminhados para investigação cardiológica, são encontradas alterações coronarianas que justifiquem os sintomas. Nessa situação, considera-se que o paciente apresenta dor torácica não-cardíaca (DTNC) e procede-se com a investigação do aparelho digestivo na busca da causa de dor^{1,18}. Convém lembrar que o cardiologista exclui doença coronariana como causa da dor, mas não a presença de alterações miocárdicas que, apesar de poderem cursar com dor torácica, não comprometem a sobrevida do paciente, como, por exemplo, a angina microvascular. Em função desse fato, é aconselhável utilizar o termo dor torácica *não cardíaca* ao invés de *não coronariana*^{1,18}.

O esôfago é o principal órgão do aparelho digestivo capaz de determinar esse tipo de dor torácica. A DRGE e os distúrbios motores do esôfago são as duas principais causas esofágicas de dor torácica^{1,18}.

Na investigação dos pacientes com DTNC, recomenda-se a realização dos seguintes exames:

- **Endoscopia digestiva alta:** para identificação de esofagite péptica e/ou infecciosa (monilíase) e para descartar afecções de maior gravidade (câncer de esôfago).
- **pHmetria esofágica prolongada:** para caracterização do RGE e para eventual identificação da relação temporal existente entre dor torácica e refluxo (índice de sintomas).

Com esse dois exames, obtêm-se dados em relação à existência da DRGE. Para esclarecimento da participação de distúrbios motores do esôfago na dor torácica, indicam-se:

- **Estudo radiológico contrastado do esôfago:** para avaliar a morfologia esofágica e do tempo de trânsito do contraste pelo esôfago.
- **Estudo manométrico do esôfago:** para identificação de alterações motoras. Podem-se utilizar estímulos químicos (perfusão ácida do esôfago), físicos (distensão esofágica por balão) e farmacológicos (administração de edrofônio) na tentativa de desencadear a dor torácica durante o estudo e documentar a participação de distúrbios motores.

Sensação de Globus

A elevada frequência de refluxo gastresofágico em níveis patológicos nos pacientes com sensação de *globus* (58,3%) justifica a investigação de refluxo nesses casos, por meio de pHmetria esofágica prolongada^{1,18}.

Sintomatologia Extra-esofágica

Manifestações Respiratórias e Otorrinolaringológicas

O conteúdo refluído pode alcançar a via aerodigestiva, levando a alteração morfológica e funcional da laringe, faringe e, também, microaspiração pulmonar^{4,13,15}. Há a possibilidade também de que o refluxo possa estimular os receptores esofágicos, indutores de reflexo laringoesofagopulmonar. Tal fenômeno pode ocorrer, lembrando que o esôfago e os brônquios apresentam a mesma origem embriológica, com inervação comum^{4,13,16}.

A investigação de RGE em pacientes com manifestações respiratórias ou otorrinolaringológicas deve ser realizada por exame de pHmetria com dois ou mais sensores, para análise simultânea da ocorrência de refluxo gastresofágico e de refluxo supra-esofágico (RSE)^{4,13,18}.

Posiciona-se um sensor no nível do esôfago distal para monitorização de refluxo gastresofágico e outro no nível do esfíncter superior do esôfago ou logo acima dele, para monitorização de refluxo supra-esofágico (faringolaríngeo). Nesse caso, é imprescindível que o posicionamento dos sensores se baseie na identificação, por meio de estudo manométrico, da localização exata dos esfíncteres inferior e superior do esôfago^{1,18}.

Em uma casuística de 70 pacientes portadores de manifestações respiratórias e/ou otorrinolaringológicas, avaliados por exame de pHmetria com dois ou mais canais, foi constatado que 52,6% dos pacientes com manifestações otorrinolaringológicas e 50% com manifestações respiratórias apresentavam RGE e/ou supra-esofágico em níveis patológicos. Nesses casos, a realização de pHmetria com dois ou mais canais foi importante, em comparação com a pHmetria convencional, pois, nos pacientes em que se identificou refluxo supra-esofágico patológico (em 33,4% com manifestações otorrinolaringológicas e em 16,7% com manifestações respiratórias), não se evidenciou refluxo gastresofágico patológico. Não seriam, portanto, diagnosticados como portadores de refluxo patológico se não tivessem sido submetidos à monitorização simultânea do refluxo supra-esofágico¹⁶.

A técnica recente de avaliação de refluxo ácido e não ácido por impedância tem possibilitado a investigação de pacientes com sintomas respiratórios não responsivos à terapia convencional com inibidor da bomba de prótons, indicando o importante papel do refluxo não ácido na sintomatologia desses pacientes^{1,14,18}.

É importante destacar que a maior parte dos pacientes com sintomas extra-esofágicos de refluxo (ao redor de 85%) não apresenta esofagite ao exame endoscópico. A realização de exame endoscópico nesses pacientes teria, portanto, papel secundário, sendo útil apenas para caracterização de eventuais afecções associadas.

O teste terapêutico nesses casos (com IBP em dose dupla por, no mínimo, 12 semanas) também é uma estratégia que vem ganhando corpo, pois os casos de resposta positiva têm valor diagnóstico para RGE.

Outros Métodos Diagnósticos

O estudo radiológico contrastado do esôfago, apesar das limitações no diagnóstico da DRGE, fornece informações importantes em relação à morfologia do órgão e ao tempo de trânsito do contraste. Por meio desse método, podem-se identificar complicações do refluxo como, por exemplo, ulcerações e estenoses, condições favorecedoras do RGE (como herniações gástricas e alterações anatômicas da junção esofagogástrica) e evidências de alterações motoras associadas⁴.

O estudo cintilográfico do esôfago é um método sensível para o estudo do trânsito do contraste pelo esôfago e RGE. Avalia a presença de RGE e, não obstante a sensibilidade ser mais limitada, pode ser aplicado na investigação de refluxo na faixa etária pediátrica. Nesses casos, mapeia-se o tórax da criança após ingestão do agente radioativo, avaliando se ocorre aspiração pulmonar do material deglutido⁴.

Existem, portanto, muitas opções em relação aos métodos de investigação que podem ser utilizados na investigação da doença do refluxo gastroesofágico. A utilização racional dos exames permite o diagnóstico adequado da afecção e fornece informações bastante úteis para o planejamento terapêutico⁴.

TRATAMENTO CLÍNICO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTRESOFÁGICO

O tratamento da DRGE tem como principais objetivos:

- Alívio dos sintomas.
- Cicatrização das lesões.
- Evitar recidivas.
- Prevenir complicações¹⁹.

O tratamento fundamenta-se nas correções dos defeitos anatomofuncionais que levam à ocorrência do RGE. Busca-se, portanto:

- Melhorar a função motora esofágica, intensificando a peristalse esofágica e elevando a pressão do EIE.
- Aumentar a salivação, estimulando a depuração e elevando o pH esofágico.
- Acelerar o esvaziamento gástrico, que muitas vezes está lentificado.
- Reduzir o potencial agressivo do suco gástrico, neutralizando ou suprimindo o ácido clorídrico^{19,20}.

Didaticamente, o tratamento clínico compõe-se de medidas comportamentais e medidas farmacológicas.

Medidas Comportamentais

Essas medidas têm como objetivo diminuir o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago e, quando este ocorre,

minimizar o tempo de contato entre o material refluído e a mucosa esofágica^{19,20}.

Atualmente, em razão da potência e da eficácia dos medicamentos disponíveis que diminuem a produção de ácido, a necessidade dessas medidas tem sido questionada. O caráter crônico dessa afecção, entretanto, faz as medidas não farmacológicas necessárias, pois, na suspensão, na diminuição ou na substituição de um medicamento por outro de menor potência, há tendência de recidiva do refluxo gastroesofágico, que pode ser minimizada por essas medidas^{19,20} (Quadro 32.4).

A elevação da cabeceira da cama favorece a depuração ácida esofágica e diminui a exposição ácida na posição de decúbito observada em pacientes portadores de DRGE. Esses aspectos foram demonstrados pela redução significativa no tempo de depuração e de exposição ao ácido no período noturno, pela elevação de 15cm na cabeceira da cama. Outra medida válida é orientar o paciente a dormir em decúbito lateral esquerdo^{19,20}.

Uma orientação muito importante é evitar o decúbito após a refeição, obedecendo a um intervalo mínimo de 2h. Essa orientação baseia-se em estudos que indicam um aumento significativo, tanto dos episódios, quanto na duração dos episódios de RGE, quando essa medida não é considerada^{19,20}.

Devem ser evitadas situações que aumentam a pressão intra-abdominal, como uso de roupas apertadas, posições recumbentes, já que aumentam o gradiente de pressão gastroesofágico por meio do EIE, favorecendo o refluxo. Embora não sejam conhecidos estudos controlados adequados suportando essa hipótese, a mesma, por ser simples e intuitiva, não deve ser ignorada^{19,20}.

A redução de peso é medida importante em razão da nítida relação entre pacientes obesos com o diagnóstico de DRGE e diminuição da pressão do EIE^{1,20}.

Recomenda-se a diminuição da ingestão de gordurosos, doces muito concentrados, achocolatados, tomate, hortelã e álcool, pois, além de colaborarem na redução do peso, diminuem a possibilidade da ocorrência de RGE. Estudos demonstram que alimentos ricos em gordura diminuem a pressão e aumentam o número de relaxamentos transitórios do EIE, elevando, desse modo, tanto o número de episódios de refluxo como a exposição ácida do esôfago no período de 3h após as refeições^{1,19,20}.

QUADRO 32.4 – Medidas comportamentais no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico

- Elevação da cabeceira da cama (15cm)
- Evitar deitar após as refeições, nas 2h posteriores às refeições
- Redução do peso corpóreo (se sobrepeso ou obeso)
- Moderar a ingestão dos seguintes alimentos, na dependência da relação dos sintomas: gordurosos, cítricos, café, bebidas alcoólicas, bebidas gasosas, menta, hortelã, produtos à base de tomate, chocolate
- Evitar refeições copiosas
- Suspende o tabagismo
- Evitar situações que aumentem a pressão intra-abdominal

Tratamento Farmacológico

As principais classes de medicamentos para o tratamento da DRGE são:

- Procinéticos: metoclopramida, domperidona, bromoprida e eritromicina.
- Medicamentos alcalinos ou antiácidos.
- Medicamentos que suprimem a produção de ácido: bloqueadores dos receptores H₂ da histamina.
- Inibidores da bomba de prótons (IBP).
- Agentes protetores da mucosa: sucralfato.
- Agentes que reduzem o relaxamento transitório do EIE: baclofeno (Tabela 32.2).

Os antiácidos e alginatos, bem como os procinéticos, ainda que possam promover alívio dos sintomas em pacientes com DRGE leve, apresentam benefício discutível sobre a inflamação da mucosa e não são úteis na prevenção ou no tratamento das complicações⁴.

Agentes Procinéticos

A utilização dos procinéticos no tratamento da DRGE baseia-se na normalização e/ou na melhora das alterações motoras, resultando em uma menor exposição da mucosa esofágica ao ácido. Os estudos clínicos mostram, no entanto, que esses fármacos falham em alcançar esse objetivo, além de se observar, num razoável percentual de pacientes, efeitos colaterais que inviabilizam sua utilização, principalmente com a metoclopramida.

A bromoprida e a domperidona apresentam eficácia inferior àquela observada com a cisaprida, estando seu uso restrito a associações com os inibidores da secreção ácida, principalmente, nos casos em que a DRGE está associada a sintomas dispépticos, como plenitude pós-prandial, empachamento e eructações. São utilizadas na dose diária de 20 a 30mg, administradas antes das refeições^{1,20}. A cisaprida, em função do pequeno risco de

complicações cardiovasculares, foi retirada do mercado. A metoclopramida, empregada na dose diária de 20 a 40mg antes das refeições, acelera o esvaziamento gástrico e, eventualmente, eleva a pressão do EIE. A presença, no entanto, de efeitos colaterais no sistema nervoso central (SNC), como, por exemplo, sonolência, depressão, ansiedade e convulsões, principalmente em indivíduos idosos, limita sua utilização^{1,4,20}.

Antiácidos

Os antiácidos têm papel secundário no tratamento da DRGE, em razão de pequena e efêmera capacidade de neutralização da secreção ácida. Desse modo, sua utilização fica restrita ao tratamento sintomático do RGE em casos leves, como medicação adjuvante aos inibidores da secreção de ácido, e administrados quando o paciente refere pirose^{1,4,20}.

Inibidores da Secreção Ácida

A DRGE, embora esteja primariamente relacionada com a disfunção motora, tem como agente causador da lesão, em última análise, a combinação do ácido com a ação proteolítica da pepsina. Esse fato pode ser demonstrado pelo índice de cicatrização das lesões e o período de tempo em que se mantém o pH intra-esofágico acima de 4. Quando esse período é superior a 16h, a cicatrização atinge o índice de 100%^{1,4,20}.

Entre os inibidores da secreção ácida, destacam-se os bloqueadores dos receptores H₂ da histamina e os inibidores da bomba de prótons.

Bloqueadores dos Receptores da Histamina 2

Os bloqueadores dos receptores da histamina 2 (BH₂) foram os medicamentos de escolha para o tratamento da DRGE do início da década de 1970, até a introdução dos inibidores da bomba de prótons, na década de 1980.

TABELA 32.2 – Medicamentos empregados na doença do refluxo gastroesofágico

CLASSE	SUBSTÂNCIA	DOSE PLENA DIÁRIA
Antiácidos ou alcalinos	Hidróxido de alumínio	Depende da concentração
	Hidróxido de magnésio	
Bloqueadores dos receptores H ₂ da histamina	Cimetidina	800mg
	Ranitidina	300mg
	Famotidina	40mg
	Nizatidina	300mg
Inibidores da bomba de prótons	Omeprazol	20 – 40mg
	Lansoprazol	30mg
	Pantoprazol	40mg
	Rabeprazol	20mg
	Esomeprazol	40mg
Procinéticos	Domperidona	30mg
	Metoclopramida	30mg
	Bromoprida	30mg
Agentes que reduzem o relaxamento transitório do esfíncter inferior do esôfago	Baclofeno	Em fase de ensaio clínico

Representados pela cimetidina (800 a 1.600mg/dia), pela ranitidina (300 a 600mg/dia), pela famotidina (40 a 80mg/dia) e pela nizatidina (300 a 600mg/dia), todos apresentam o mesmo perfil de segurança e eficácia no tratamento da DRGE^{1,4,20}.

Os estudos iniciais no tratamento da DRGE, principalmente na forma erosiva da doença, mostraram resultados decepcionantes quando utilizados nas doses preconizadas para o tratamento da úlcera péptica. Ensaio clínicos posteriores mostraram que, para cicatrizar as lesões da DRGE, eram requeridas doses superiores, devendo ser administradas três a quatro vezes ao dia, no sentido de manter o pH acima de 4, pelo maior tempo possível nas 24h. A necessidade de fracionar a dose está relacionada com a curta meia-vida (6h) da maioria dos bloqueadores-H₂^{1,4,20}.

Um estudo randomizado utilizando cimetidina na dose de 800mg duas vezes ao dia mostrou alívio sintomático e cicatrização das lesões em 67% dos pacientes, significativamente superior ao comparado com o grupo-placebo (36%). Outros estudos mostraram resultados comparáveis com índices de alívio sintomático e cicatrização de lesões variando entre 50 e 75%^{4,20}.

A eficácia dos BH₂ no tratamento da DRGE está claramente relacionada com a gravidade do processo inflamatório. Em pacientes portadores de esofagite erosiva graus I e II de Savary-Miller, o índice de cicatrização varia entre 60 e 80%, enquanto nos graus III e IV está entre 30 e 50%. Em pacientes com a forma não erosiva, observa-se alívio dos sintomas entre 60 e 85%⁷.

Estudos comparando a inibição ácida noturna com o regime de duas ou mais doses diárias mostraram que os índices de cicatrização aumentam com a administração em doses divididas, assim como pelo prolongamento da terapêutica de 8 semanas (50 a 70%) para 12 semanas (60 a 80%)⁴.

Desse modo, os BH₂ não devem ser considerados como medicamentos de primeira linha no tratamento da DRGE, por apresentarem eficácia discutível na cura das lesões e por causa de um fenômeno de tolerância (taquifilaxia), levando à diminuição gradativa na supressão de secreção ácida com o uso prolongado²¹. Os BH₂ estão reservados, portanto, aos casos mais leves da DRGE (formas não erosivas) e/ou no controle dos sintomas, devendo ser administrados em mais de uma tomada diária, por um período mínimo de oito semanas^{1,4,20}.

Inibidores da Bomba de Prótons

Diversos estudos têm comprovado a eficácia dos inibidores da bomba de prótons (IBP) na DRGE, tanto no controle dos sintomas (62 a 94%), quanto na cicatrização das lesões (71 a 96%), sendo considerados atualmente medicamentos de primeira linha no tratamento da DRGE, em qualquer das fases, tanto aguda, quanto em fase de manutenção^{1,4,7}.

Estudos comparativos entre os IBP e os bloqueadores-H₂, principalmente nos casos portadores de processo inflamatório mais acentuado, mostraram nítida superioridade em favor dos IBP, tanto na taxa de cicatrização em quatro semanas (IBP: 70% versus BH₂: 40%) e oito semanas (IBP: 85% versus BH₂: 50%), quanto no alívio dos sintomas em

quatro semanas (IBP: 70% versus BH₂: 35%) e oito semanas (IBP: 75% versus BH₂: 45%)^{1,4,7}.

No tratamento da forma erosiva da DRGE, recomenda-se a utilização da dose padrão, administrada preferencialmente em jejum, 30min antes do café-da-manhã. Nos casos mais graves (por exemplo, nas úlceras esofágicas), recomenda-se dobrar a dose da medicação, administrando-se a segunda tomada antes do jantar. É importante salientar que o prolongamento do tempo de utilização está diretamente relacionado com o resultado terapêutico, de modo que se recomenda a utilização pelo período mínimo de 6 semanas, que pode se estender por até 12 semanas¹. Os pacientes que não apresentam resposta satisfatória em 12 semanas com uso de IBP devem ter a dose dobrada por mais 12 semanas antes de se determinar "falha terapêutica"^{1,4}.

978-85-7241-771-6

Tratamento de Manutenção

A DRGE é uma doença crônica, sendo freqüente a recidiva clínica após a interrupção da terapêutica. Alguns fatores estão relacionados com a maior freqüência na recidiva dos sintomas e/ou lesões. Entre os fatores prognósticos de recidiva destacam-se:

- Gravidade da lesão inicial.
- Ausência ou resposta inadequada ao tratamento com anti-secretores, principalmente os IBP.
- Hérnia de hiato volumosa (acima de 3cm).
- Hipotensão do esfíncter inferior do esôfago.

A recidiva usualmente ocorre no mesmo grau observado antes do tratamento^{1,4,7}.

Algumas estratégias são recomendadas na terapêutica de manutenção a longo prazo desses pacientes.

Uso Contínuo de Medicação

A utilização contínua de medicamentos (em geral, IBP) tem sido a estratégia mais utilizada. Este tem sido substanciado pela elevada taxa de recidiva (80%) nos pacientes que fazem uso de placebo, após a cicatrização das lesões. Os IBP podem ser administrados em dose plena em que foi utilizada para obtenção da cicatrização ou na metade da dose inicial. A dose plena de IBP na manutenção tem sido reservada aos casos com processo inflamatório inicial mais intenso, como nas esofagites graus III e IV, da classificação de Savary-Miller, ou C e D, da classificação de Los Angeles. Em pacientes com processo inflamatório menos intenso, pode-se utilizar meia dose de IBP^{1,4,7}.

Não há recomendação bem estabelecida sobre o tempo de tratamento. É possível que pacientes com processo inflamatório mais intenso necessitem de terapêutica de manutenção por toda vida. Em indivíduos em que a doença é menos intensa, por outro lado, é possível a interrupção da medicação e a observação da evolução clínica, reintroduzindo a medicação, caso os sintomas reapareçam^{1,4,7}.

Terapia de Demanda

O emprego de medicamentos anti-secretores, guiado pela presença de sintomas, tem sido cada vez mais empregado. Os melhores resultados com essa recomendação são observados nos casos mais leves, como na forma não erosiva da enfermidade e, também, em alguns pacientes com esofagite erosiva grau A de Los Angeles. Nessa situação, recomenda-se a utilização do IBP em dose plena e, eventualmente, em dose menor, conforme resposta clínica^{1,4,7}.

Tratamento Clínico em Situações Especiais Esofagite Refratária

Consideramos refratários ao tratamento clínico os pacientes com sintomas típicos ou não que não respondem à terapia com dose padrão de inibidores da bomba de prótons por um período de, no mínimo, 12 semanas. Diversas são as causas da refratariedade, entre as quais destacamos:

- Falta de aderência do paciente.
- Utilização inadequada do IBP (deve ser ingerido em jejum antes das refeições).
- Alterações no metabolismo e/ou na absorção do medicamento.
- Pacientes hipersecretores (por exemplo, gastrinoma).
- Má qualidade do medicamento.

Diante dessa situação, podem-se tomar algumas medidas:

- Dobrar a dose do medicamento.
- Trocar de IBP.
- Estender o tempo de tratamento por mais oito semanas, mantendo-se o mesmo IBP.
- Cirurgia.
- Reavaliar o diagnóstico.

Tratamento das Manifestações Extra-esofágicas

As manifestações extra-esofágicas ou atípicas da DRGE constituem um capítulo à parte no tratamento dessa doença. Isso se deve à baixa correlação entre sintomas atípicos e achados endoscópicos, além da baixa frequência com que os pacientes se queixam de pirose e/ou regurgitação ácida. Nessas situações, recomenda-se a utilização de dose dobrada de IBP (um comprimido antes do café-da-manhã e antes do jantar) pelo período mínimo de 90 dias, embora não haja consenso quanto à dose indicada para cada manifestação atípica¹⁸.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

Por muito tempo, considerou-se que o tratamento cirúrgico da DRGE estaria indicado nos casos de “intratabilidade clínica” e nas formas complicadas da doença. A eficácia atual das medicações é, todavia, tão grande que

se pode considerar atualmente muito rara a situação de “intratabilidade clínica”. Recomenda-se até que os pacientes que não respondem ao tratamento devam ser meticulosamente estudados para conferir a real participação do RGE no desencadeamento dos sintomas. O mais freqüente na prática é a boa resposta às medidas clínicas usuais, na grande maioria dos casos. Convém lembrar, entretanto, que parte significativa dos enfermos (cerca de 50%) necessita de tratamento clínico de manutenção (comportamental e/ou medicamentoso) por tempo prolongado para manterem-se assintomáticos.

Atualmente, uma indicação importante do tratamento cirúrgico é a intolerância do paciente ao tratamento clínico prolongado. Alguns pacientes preferem manter restrições comportamentais e, freqüentemente, o uso de medicamentos, a serem submetidos a uma cirurgia. Outros, no entanto, optam pelo contrário. Cabe ao clínico apresentar ao paciente, com imparcialidade, as opções terapêuticas (clínico prolongado ou cirúrgico), ponderando vantagens e desvantagens e compartilhar a decisão sobre a modalidade de tratamento preferida.

Indicações do Tratamento Cirúrgico

Intolerância ao Controle Clínico Prolongado

Considerar que os pacientes com melhores resultados funcionais do tratamento cirúrgico são os que apresentaram boa resposta ao tratamento clínico, mas que se tornaram dependentes dele, para manterem-se assintomáticos.

Formas Complicadas da Doença (Esôfago de Barrett, Ulceração, Estenose)

Apesar de a indicação do tratamento cirúrgico nas formas complicadas da DRGE ser menos polêmica do que nas formas não-complicadas, não se deve indicar a terapêutica cirúrgica simplesmente pela existência de uma das complicações da doença. Os pacientes com formas complicadas devem ser cuidadosamente estudados, buscando-se compreender a fisiopatogenia da complicação, indicando-se o tratamento mais adequado para cada caso^{1,4,20}.

Pacientes com acometimento esofágico decorrente da presença de esclerose sistêmica progressiva, por exemplo, com frequência apresentam formas complicadas da DRGE que, contudo, podem não se beneficiar com o tratamento cirúrgico (valvuloplastias). Considerar, também, que ulcerações da mucosa esofágica (sobretudo no esôfago de Barrett) podem ser decorrentes de neoplasia associada^{1,4,20}.

Pacientes com Atividades Profissionais em que o Convívio com o Refluxo Gastroesofágico é Especialmente Difícil

Alguns pacientes com atividades profissionais específicas (mergulhadores, mecânicos, projetistas, dentistas, etc.), pelo tipo de postura física necessária para o exercício da atividade, têm maior dificuldade em conviver com o RGE.

O tratamento cirúrgico, nesses casos, está bem indicado, pois elimina as restrições impostas aos indivíduos em tais situações.

Pacientes que Apresentam Doença do Refluxo Gastresofágico Decorrente de Procedimento Cirúrgico Previamente Executado na Transição Esofagogástrica

Pacientes em tal situação são dificilmente controlados com o tratamento clínico e, com frequência, necessitam de uma nova operação para corrigir o refluxo desencadeado pela cirurgia prévia.

Pacientes com Manifestações Respiratórias da Doença do Refluxo Gastresofágico

Existe, com frequência, a associação entre sintomas respiratórios com RGE. A relação de causa e efeito, entretanto, nem sempre é de fácil comprovação. Alguns pacientes com problemas respiratórios primários desenvolvem secundariamente DRGE pelo uso de medicamentos que reduzem o tônus pressórico do EIE e, por vezes, por deformidades torácicas associadas que favorecem o RGE. Outros apresentam primariamente RGE e manifestações respiratórias decorrentes deste.

Quando ficar bem esclarecida a participação do RGE na determinação e/ou perpetuação dos sintomas respiratórios, indica-se a correção cirúrgica do refluxo²².

Objetivos do Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico tem por objetivo atuar em três fatores bastante importantes na fisiopatogenia da DRGE²³:

- *Relaxamento espontâneo do EIE*: as valvuloplastias alteram o relaxamento receptivo do fundo gástrico, reduzindo significativamente a ocorrência de relaxamento transitório do EIE que é, atualmente, aceito como o principal distúrbio esfinteriano em pacientes com DRGE.
- *Tônus pressórico do EIE*: com a realização das valvuloplastias, espera-se potencializar a ação do EIE, por elevação de seu tônus pressórico.
- *Posicionamento do EIE*: quando a existência de um segmento esofágico posicionado em nível abdominal é fator importante na contenção do RGE.

A realização de hiato plastia (redução do calibre do hiato diafragmático do esôfago) tem por objetivo assegurar a existência de um segmento de esôfago abdominal.

Procedimentos Cirúrgicos

Valvuloplastia

Entende-se por valvuloplastia anti-refluxo o envolvimento circunferencial do esôfago distal, em diferentes graus,

pelo fundo gástrico. Nas valvuloplastias parciais, envolve-se parte da circunferência esofágica com o fundo gástrico e, nas totais, envolve-se toda a circunferência do órgão²³.

Atualmente, as modalidades mais utilizadas são totais (com 360° de envolvimento) e parciais posteriores (com 270° de envolvimento esofágico)²³. Em relação à eficiência de contenção do refluxo, as duas modalidades são bastante semelhantes²³.

Os resultados funcionais das valvuloplastias a longo prazo são bastante satisfatórios, sobretudo nas formas não-complicadas da DRGE. Nas formas complicadas (principalmente quando existe estenose esofágica associada), os resultados funcionais das valvuloplastias parciais são piores quando comparados com os obtidos com a mesma técnica nas formas não-complicadas. A tendência atual é realizar valvuloplastias totais nas formas complicadas, com o propósito de melhorar os resultados funcionais, pela menor probabilidade de desgarramento da válvula em comparação com as parciais.

As valvuloplastias parciais estão bem indicadas em pacientes com idade mais elevada, nos que apresentem hipocontratibilidade acentuada de corpo esofágico ao estudo manométrico e nos enfermos com evidências de distúrbios de esvaziamento gástrico.

Hiato plastia

978-85-7241-771-6

Sempre que existir alargamento do hiato diafragmático do esôfago, deve-se realizar a hiato plastia com os objetivos já referidos.

Com o advento da videocirurgia, revolucionou-se o tratamento cirúrgico de várias afecções digestivas, entre elas da DRGE. Equipes bem treinadas com a nova modalidade de acesso conseguem realizar, de maneira adequada, os procedimentos preconizados para contenção do refluxo (valvuloplastias e hiato plastias)²⁴.

Situações Especiais

Nos casos com estenose esofágica associada, sendo esta passível de dilatação, emprega-se o tratamento cirúrgico conservador (valvuloplastia e hiato plastia) com dilatação intra-operatória do segmento estenosado. Quando a estenose não é passível de dilatação, fato cada vez menos frequente, indica-se a ressecção esofágica segmentar ou subtotal, na dependência da extensão da estenose e da presença de alterações motoras de corpo esofágico.

Propostas para Pacientes com Doença do Refluxo Gastresofágico com Recidivas Frequentes dos Sintomas após o Tratamento Clínico

- O estudo manométrico do esôfago pode ser útil, pois a constatação de hipotonia esfinteriana acentuada (pressão inferior a 5mmHg) sugere que o paciente necessitará de tratamento clínico prolongado para se manter assintomático; portanto, a opção cirúrgica pode ser interessante.

- Em caso de dúvida quanto à relação entre os sintomas e o RGE, deve-se realizar o exame de pHmetria esofágica prolongada. O exame permite quantificar o refluxo, estabelecer a relação entre sintomas e RGE e caracterizar a posição preferencial de refluxo como ortostática, supina ou combinada. Sabe-se que os pacientes com refluxo combinado (em posição ortostática e supina) tendem a apresentar maior necessidade de tratamento medicamentoso continuado para se manterem oligossintomáticos.
- Quando houver indicação de tratamento cirúrgico, o estado geral e o risco operatório do paciente devem ser avaliados. Os casos que podem ser operados são os que apresentam condições clínicas favoráveis, nas quais o risco cirúrgico é baixo. Considerar a idade do paciente: indivíduos jovens, com sintomas intensos e grande expectativa de vida, são bons candidatos à correção cirúrgica do refluxo²⁵.
- Devem ser lembrados dois erros freqüentes na condução desses pacientes. O primeiro é a indicação muito precoce do tratamento cirúrgico, antes da tentativa de controlar os sintomas com o tratamento clínico disponível. O segundo é postergar, em demasia, a indicação do tratamento operatório, privando os enfermos dos bons resultados, em termos de qualidade de vida, alcançados com a terapêutica cirúrgica quando esta é bem embasada.

Justificam-se Mudanças na Indicação Cirúrgica com o Advento da Cirurgia Laparoscópica?

É considerável o aumento no número de pacientes encaminhados para tratamento cirúrgico da DRGE nos últimos anos. Essa observação baseia-se, provavelmente, na maior indicação à cirurgia pela intolerância ao tratamento de clínico prolongado e pelo desenvolvimento de novas alternativas menos invasivas, como é o caso do acesso videocirúrgico.

Convém lembrar, também, que paralelamente ao desenvolvimento da videocirurgia, os aparelhos de manometria e pHmetria se modernizaram, tornando-se mais sensíveis e, sobretudo, mais disponíveis na prática clínica assistencial. A maior disponibilidade desses métodos diagnósticos propicia indicação mais precisa do tratamento cirúrgico, pois se identificam os pacientes que mais se beneficiarão com o tratamento operatório, além de facilitar a identificação de casos nos quais ocorre a chamada "sintomatologia atípica da doença" (DTNC, sintomas respiratórios e manifestações otorrinolaringológicas).

COMPLICAÇÕES DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

A DRGE é uma afecção de caráter benigno que, se tratada de maneira adequada, resulta em melhora dos sintomas e cicatrização das lesões na grande maioria dos pacientes. A introdução de medicações IBP propiciou índices de sucesso terapêutico entre 80 e 90% dos casos, pela sua potência em suprimir a secreção ácida, somada à sua ação parcial na redução do refluxo duodenogástrico^{1,26}.

As complicações decorrentes da DRGE são raras, ocorrendo em menos de 10% dos pacientes. Essas complicações, no entanto, têm grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos, tornando o tratamento dispendioso e aumentando a morbidade. As principais complicações decorrentes do refluxo crônico são:

- Esôfago de Barrett.
- Estenose.
- Ulceração.
- Sangramento.
- Maior risco de desenvolver neoplasia^{1,26}.

Esôfago de Barrett (ver Cap. 33)

Úlcera Esofágica

Conceito

As úlceras esofágicas incidem em cerca de 5% dos pacientes com esofagite conseqüente à DRGE, localizadas habitualmente na transição esofagogástrica. A presença da úlcera, embora pouco freqüente, representa grau avançado da doença, indicando que o processo inflamatório já se estendeu até a camada muscular da mucosa do esôfago e, ocasionalmente, pode ultrapassar a camada muscular própria, levando ao risco de perfuração do órgão²⁶.

Etiopatogenia

Estudos epidemiológicos mostram que essas complicações ocorrem com maior freqüência em homens caucasianos, com idade superior a 60 anos. Nesses casos, existe maior tempo de exposição do esôfago ao refluxo ácido, secundário tanto à diminuição da pressão do EIE, quanto ao aumento da incidência de alterações motoras no corpo esofágico, principalmente em razão da presença de ondas não transmitidas. Isso faz com que o conteúdo gástrico permaneça por mais tempo no esôfago, promovendo maior lesão, quando comparados com indivíduos com idade igual ou inferior a 50 anos. Soma-se a isso tanto o aumento na prevalência de volumosas hérnias de hiato, quanto a diminuição da produção de saliva, que acarreta um déficit na depuração esofágica. Finalmente, a diminuição da percepção à dor e/ou pirose faz com que esses indivíduos desenvolvam a doença de forma assintomática e só procurem assistência médica quando a complicação já está estabelecida^{7,26}.

Diagnóstico

Além dos sintomas característicos da DRGE (pirose e regurgitação), os pacientes com úlcera esofágica podem referir odinofagia. Pode ocorrer anemia por sangramento crônico e insidioso. É raro sangramento maciço, exteriorizado por hematêmese; quando ocorre, é secundário à ruptura de vasos de maior calibre localizado na submucosa^{7,26}.

A úlcera pode ser facilmente demonstrada pelo exame radiológico, mas a endoscopia digestiva é o melhor método diagnóstico, uma vez que possibilita a coleta de biópsias, obrigatória no sentido de se afastar a presença de neoplasia (Fig. 32.7).

O diagnóstico diferencial é feito com úlceras de etiologia não ácido-relacionadas, como infecção por citomegalovírus, herpes, penfigóide, tuberculose, neoplasia e doença de Crohn²⁶.

Tratamento

Recomenda-se a administração do IBP em dose dobrada, pelo período mínimo de oito semanas, acompanhado de medidas comportamentais, com controle endoscópico após o tratamento²⁰. Em cerca de 80% dos pacientes, a úlcera esofágica se cicatriza com o tratamento clínico²⁰.

A refratariedade ao tratamento é rara; quando ocorre, deve-se investigar a possibilidade de gastrinoma, uso crônico e inadvertido de antiinflamatórios não esteroidais (AINE) ou aspirina ou outros fatores não relacionados com o ácido e a pepsina.

É muito freqüente a recidiva do processo inflamatório, motivo pelo qual se recomenda a manutenção da terapêutica a longo prazo com IBP, inicialmente na dose padrão²⁰.

A presença da úlcera *per se* não é indicativo de tratamento cirúrgico. Esta obedece aos mesmos critérios da indicação de cirurgia da DRGE como um todo, embora exista certa predileção por essa modalidade de tratamento, uma vez que esses casos costumam estar acompanhados de hérnia hiatal de maior volume, além da necessidade de se manter o tratamento medicamentoso indefinidamente, algumas vezes com o dobro da dose padrão²⁶.

Hemorragia

Conceito

A forma mais comum de hemorragia é a que se manifesta por perda crônica de sangue. A hemorragia maciça provocada por refluxo é rara. A utilização de antiinflamatórios não esteroidais em pacientes com DRGE pode resultar em hemorragia importante. Porém, o que se nota habitual-

mente é o sangramento insidioso, com quadros de anemia do tipo ferropriva, principalmente em indivíduos acima de 60 anos^{4,26} (Fig. 32.8).

Tratamento

O tratamento, além da reposição das perdas por meio da administração de sulfato ferroso, obedece aos critérios já descritos no tratamento da DRGE⁷.

Deve-se abordar e tratar inicialmente o sangramento ativo pelo exame endoscópico, associado ou não a um método de hemostasia (com solução de adrenalina ou álcool absoluto, por exemplo) e/ou cauterização (*heater probe* ou argônio, por exemplo).

Estenose Péptica

978-85-7241-771-6

Conceito

Estenose é o termo utilizado para descrever o estreitamento do esôfago, causado por inflamação, espasmo sem evidência de fibrose, ou ambos. Pode estar associada ou ser decorrente de outras afecções, como úlcera péptica estenosante, esofagite associada à impactação de pí-lulas, distúrbios motores do esôfago, presença de sonda nasogástrica, intervenções cirúrgicas, entre outras^{4,27}.

A estenose péptica do esôfago ocorre em 7 a 23% dos indivíduos portadores de doença do refluxo gastroesofágico, podendo ser localizada (formando um anel) ou extensa, envolvendo o esôfago em sua totalidade²⁷.

Diagnóstico

A disfagia, o sintoma cardinal nesses casos, ocorre em mais de 30% dos pacientes com DRGE. Inicialmente para sólidos, ocorre quando o diâmetro da luz do órgão é reduzido a 13mm ou menos²⁶. Usualmente, o paciente descreve alteração gradual na dieta, trocando os alimentos sólidos por semi-sólidos ou pastosos. A disfagia para líquidos é infreqüente, a menos que a estenose esteja associada a outras alterações da motilidade esofágica, como a esclerodermia^{4,26}.

Deve-se lembrar que a disfagia pode também ser causada por alterações motoras do esôfago, neoplasia

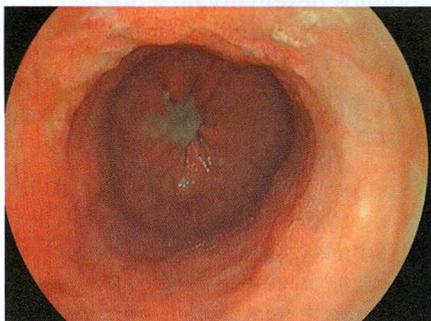


Figura 32.7 – Úlcera péptica de esôfago.

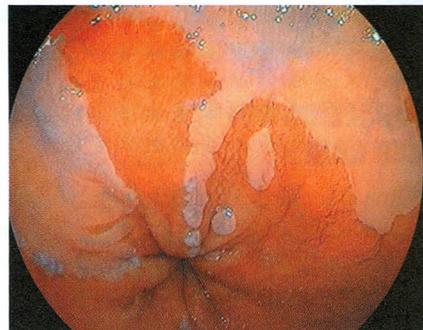


Figura 32.8 – Hemorragia.

ou anel esofágico. Ao contrário do observado na neoplasia, a perda de peso (quando existe) é pequena e a disfagia mostra-se de caráter progressivo, iniciando-se para sólidos e, posteriormente, referida para pastosos e líquidos.

A estenose esofágica tem importante efeito adverso na qualidade de vida do paciente, pois altera atividades sociais, nutrição e hidratação e as refeições não são prazerosas. Podem ocorrer desnutrição e aspiração de resíduos ou líquidos de estase, principalmente em idosos e naqueles que não respondem ao tratamento clínico ou endoscópico²⁶.

Em pacientes com disfagia, o exame radiológico contrastado do esôfago (esofagograma) é de grande valor, apresentando elevada acurácia no diagnóstico da estenose esofágica, hérnia de hiato e anel esofágico. É útil, também, no planejamento do exame de endoscopia digestiva alta diagnóstica e terapêutica (dilatação). Se a estenose for extensa, tortuosa e filiforme, há necessidade de fluoroscopia durante a dilatação endoscópica. Pode-se detectar, no exame radiológico, hérnia de hiato por deslizamento ou paraesofágica, podendo alterar o planejamento da terapêutica do paciente. Por isso, recomenda-se o exame radiológico como procedimento inicial na avaliação de pacientes com suspeita de diminuição do calibre esofágico^{4,27}.

A endoscopia digestiva alta é um dos exames importantes no diagnóstico da estenose, pois possibilita a realização de biópsias e dilatação da estenose²⁷. Convém lembrar que é mandatória a realização de biópsias ou escovado da área estenosada para estudo anatomopatológico, a fim de afastar a possibilidade de neoplasia.

A estenose desencadeada pelo RGE pode se apresentar em forma de anel ou segmentar. A forma de anel é caracterizada endoscopicamente pela visualização de um anel de coloração esbranquiçada (reação fibrótica) ou avermelhada (processo inflamatório ativo), associado ou não a úlcera²⁷. Localiza-se no segmento distal do órgão, na junção escamocolunar, com envolvimento fibrótico das camadas mucosa e submucosa, sendo a extensão da estenose curta, em geral inferior a 1cm (Fig. 32.9). Em cerca de 44% dos casos, a estenose está associada ao esôfago de Barrett, geralmente localizada no nível proximal da neotransição escamocolunar. A forma segmentar é caracterizada por estenose concêntrica em extensão variável, podendo envolver todo o terço inferior do esôfago^{4,27}.

A manometria esofágica é utilizada para confirmar ou excluir a presença de alterações motoras primárias, como a acalásia, além de ser útil no planejamento cirúrgico das estenoses^{4,27}.

Tratamento

O tratamento clínico com IBP em dose dobrada fica reservado à abordagem inicial, no sentido de proporcionar diminuição do processo inflamatório, facilitando assim o resultado dos procedimentos endoscópicos e cirúrgicos, ou àqueles pacientes impossibilitados da correção cirúrgica da estenose^{4,27}. O tratamento dela é habitualmente da alçada dos endoscopistas e cirurgiões.

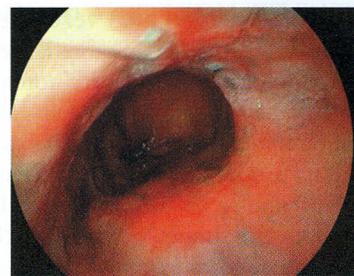


Figura 32.9 – Estenose péptica: complicação da doença do refluxo gastresofágico.

Adenocarcinoma do Esôfago

Fatores de Risco do Adenocarcinoma

O esôfago de Barrett é considerado precursor do desenvolvimento de adenocarcinoma. A primeira descrição da associação entre esôfago de Barrett e adenocarcinoma do esôfago, amplamente aceita atualmente, deve-se a Morson e Belcher, em 1952⁸.

Dados epidemiológicos dos Estados Unidos e do Oeste Europeu registraram grande aumento na incidência de adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica nos últimos 20 anos. Nos Estados Unidos, o número de casos de adenocarcinoma de esôfago dobrou da década de 1970 para a de 1980 e vem aumentando na ordem de 5 a 10% ao ano. Correspondem, atualmente, a cerca de 50% dos casos de câncer de esôfago. É importante destacar que, além do aumento na prevalência do adenocarcinoma de esôfago nas últimas décadas, observou-se, também, aumento concomitante na prevalência de esôfago de Barrett.

Segundo a experiência de vários autores, estima-se que a incidência de adenocarcinoma no esôfago de Barrett seja de 1:146 pacientes/ano de seguimento, para 1:180, 1:184 a 1:222^{28,29}. É importante relatar, entretanto, que 40% dos pacientes com adenocarcinoma de esôfago não apresentam sintomas prévios de refluxo, sugerindo que o esôfago de Barrett pode ser assintomático e, eventualmente, evoluir para câncer^{1,28,29}.

Observou-se, nos Estados Unidos, que o tipo intestinalizado do epitélio de Barrett apresenta risco de malignidade estimado em 30 a 125 superior à população em geral. Estudo europeu avaliando 14.898 pacientes com DRGE, dos quais 111 portadores de esôfago de Barrett, diagnosticou displasia em 6,3% dos casos. Todos os casos com displasia apresentavam mucosa intestinalizada^{1,28,29}.

O risco de malignização (displasia e adenocarcinoma) no esôfago de Barrett parece estar relacionado com a extensão do epitélio metaplásico, sendo maior nos portadores de esôfago de Barrett longo nos quais cada vez que o comprimento do esôfago de Barrett dobra, o risco de adenocarcinoma aumenta na proporção de 1,7 vezes^{1,28,29}.

Recentemente, inquérito epidemiológico conduzido na Suécia relatou risco oito vezes maior de adenocarcinoma em pacientes com azia e regurgitação com frequência semanal, 11 vezes aumentado em pacientes com

sintomas noturnos de refluxo e 43 vezes maior em pacientes com mais de 20 anos de sintomas de refluxo^{1,28,29}.

Os fatores preditivos para adenocarcinoma no esôfago de Barrett têm sido pesquisados por vários autores, destacando-se, até o momento: raça caucasiana e hispânica; sexo masculino na proporção de 7:1; classe social baixa; idade acima de 50 anos e obesidade^{1,8,28,29}. Estudos sugerem que o menor rendimento, a baixa escolaridade e o baixo nível socioeconômico também aumentam o risco de adenocarcinoma^{1,8,28,29}.

O antecedente familiar (parentes em primeiro e/ou segundo grau) de esôfago de Barrett, de adenocarcinoma de esôfago e de adenocarcinoma da junção gastresofágica aparece como fator significativamente mais comum nos pacientes do que em comparação aos controles. Mas não há nenhum grande estudo tipo caso-controle que confirme essa suposição^{1,7,28,29}.

O tabagismo dificulta o controle do refluxo gastresofágico e está associado às formas complicadas da DRGE e, também, ao aumento do risco de adenocarcinoma de esôfago e câncer da junção esofagogastrica^{1,8,28-30}. Observou-se a associação do esôfago de Barrett com adenocarcinoma da junção esofagogastrica. Estima-se que cerca de 50% dos adenocarcinomas da junção esofagogastrica e da cárdia originam-se a partir de esôfago de Barrett curto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MORAES-FILHO, J. P. P. *et al.* Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 97, n. 2, p. 241-247, 2002.
- SHAHEEN, N.; PROVENZALE, D. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Med. Sci.*, v. 326, n. 5, p. 264-273, 2003.
- SHARMA, P.; BHATTACHARYYA, A.; GAREWAL, H.; SAMPLINER, R. Durability of new squamous epithelium after endoscopic reversal of Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc.*, v. 50, p. 159-64, 1999.
- RICHTER, J. Gastroesophageal reflux disease. In YAMADA, T.; ALPERS, D. H.; KAPLOWITZ, N.; LAINE, L.; OWYANG, C.; POWELL, D. W. *Textbook of Gastroenterology*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- SONNENBERG, A.; SONI, A.; SAMPLINER, R. E. Medical decision analysis of endoscopic surveillance of Barrett's oesophagus to prevent oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol. Ther.*, v. 16, p. 41-50, 2002.
- GOLDBLUM, J. R.; VICARI, J. J.; FALK, G. W. *et al.* Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: the role of gastroesophageal reflux and *H. pylori* infection. *Gastroenterology*, v. 114, p. 633, 1998.
- REYNOLDS, J. C.; RAAHIMI, P.; HIRSCHL, D. Barrett's esophagus: clinical characteristics. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, v. 31, p. 441-460, 2002.
- SPECHLER, J. S. Barrett's Esophagus. *N. Engl. J. Med.*, v. 346, p. 836-842, 2002.
- SCHNELL, T.; SONTAG, S. J.; CHEJFEC, G. *et al.* High grade dysplasia still is not an indication for surgery in patients with Barrett's esophagus; an update. *Gastroenterology*, v. 114, AG1149, 1998.
- VOUTILAINEN, M.; SIPPONEN, P.; MECKLIN, J. P. *et al.* Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion*, v. 61, p. 6-13, 2000.
- MORAES FILHO, J. P. P.; CHINZON, D.; EISIG, J. N.; HASHIMOTO, C. L.; ZATERKA, S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arquivos de Gastroenterologia (São Paulo, Brasil)*, v. 42, n. 2, p. 122-127, 2005.
- TRUDGILL, N. Familial factors in the etiology of gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal carcinoma. *Chest Surgery Clinics of North America*, v. 12, n. 1, p. 15-24, 2002.
- ORLANDO, R. C. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Med. Sci.*, v. 326, n. 5, p. 274-278, 2003.
- HIRANO, I.; RICHTER, J.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 102, p. 668-685, 2007.
- TRUDGILL, N. J.; RILEY, A. S. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 96, p. 2569-2574, 2001.
- FISS, E.; MONTEIRO-FILHO, A. A.; GUZZELLI, E. Investigaçao de sintomas respiratórios da doença do refluxo gastroesofágico. In: NASI, A.; MICHELSON, N. H. (eds.). *Avaliação Funcional do Esôfago: manometria e pH-metria esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. p. 279-284.
- NASI, A.; MORAES-FILHO, J. P. P.; ZILBERSTEIN, B.; CECCONELLO, I.; GAMA-RODRIGUES, J. J.; PINOTTI, H. W. Gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic, and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation. *Diseases of the Esophagus*, v. 14, p. 41-49, 2001.
- RODRIGUEZ, T. N.; ROSSINI, A. R. A. Doença do refluxo gastroesofágico: manifestações atípicas. In: *Conduitas em Gastroenterologia – Federação Brasileira de Gastroenterologia*. São Paulo: Revinter, 2004. p. 18-22.
- MONTGOMERY, E.; GOLDBLUM, J. R.; GREENSON, J. K. *et al.* Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: A follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum. Pathol.*, v. 32, p. 379-388, 2001.
- RAMAKRISHNAN, A.; KATZ, P. O. Overview of medical therapy for gastroesophageal disease. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, v. 13, p. 57-68, 2003.
- SAMPLINER, R. E. Cancer prevention: endoscopic therapy of Barrett's and chemoprevention. In: *Endoscopy Oncology: gastrointestinal endoscopy and cancer management. ASGE Annual Postgraduate Course, 2002*. p. 37-38.
- SONTAG, S. J.; O'CONNELL, S.; KHANDELWAL, S. *et al.* Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Amer. J. Gastroenterol.*, v. 98, n. 5, p. 987-999, 2003.
- ZORNIG, C.; STRATE, U.; FIBBE, C. *et al.* Nissen vs Toupet laparoscopic fundoplication. *Surg. Endosc.*, v. 16, p. 758-766, 2002.
- DESAI, K. M.; FRISSELLA, M. M.; SOPER, N. J. Clinical outcomes after laparoscopic antireflux surgery in patients with and without preoperative endoscopic esophagitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 7, n. 1, p. 44-52, 2003.
- MAY, A.; GOSSNER, L.; PECH, O.; FRITZ, A.; GUNTER, E.; MAYER, G. *et al.* Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's

- oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 14, p. 1085-1091, 2002.
26. CHINZON, D.; KILBURD, B.; ROSSINI, A. R. A. Doença do refluxo gastroesofágico. Complicações da doença do refluxo gastroesofágico. In: *Condutas em Gastroenterologia – Federação Brasileira de Gastroenterologia*. São Paulo: Revinter, 2004. p. 23-26.
27. MOURA, E. G. H.; MALUF FILHO, F.; CHAVES, D. Esofagite de refluxo e estenose péptica. IN *Tratado de endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica*. São Paulo: Atheneu, 1999. p. 65-71.
28. LIEBERMAN, D. A.; OEHLKE, M.; HELFAND, M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice: GORGE consortium (Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy). *Am. J. Gastroenterol.*, v. 92, p. 1293-1297, 1997.
29. O'CONNOR, J. B.; FALK, G. W.; RICHTER, J. E. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 94, p. 2037, 1999.
30. BUTTAR, N. S.; WANG, K. K.; LUTZKE, L. S.; KRISHNADATH, K. K.; ANDERSON, M. A. *et al.* Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia with Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc.*, v. 54, p. 682-688, 2001.