

DRGE não responsiva a IBP: qual a conduta?

ARY NASI

Gastroenterologista da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Do Setor de Motilidade Digestiva do Grupo Fleury Medicina e Saúde.

Resumo

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são os fármacos mais utilizados no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Apesar de não reduzirem expressivamente o número de episódios de refluxo, propiciam mudança significativa na acidez. Isso quer dizer que continua havendo refluxo, porém os episódios são menos ácidos. Dessa forma consegue-se reduzir bastante os sintomas, sobretudo as queixas dependentes da acidez do material refluído.

Summary

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most common medicine to treat gastroesophageal reflux disease (GERD). Although they don't expressively reduce the amount of reflux episodes, it allows significantly changes in acidity. It means that reflux still exist, however, the episodes are less acid. As a result, symptoms can be reduced, mainly complaints due to acidity of the refluxed material.

Unitermos: Doença do refluxo gastroesofágico; acidez; tratamento.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease; acidity; treatment.

Introdução

Estima-se que 20% a 40% dos pacientes com sintomas de DRGE não respondem bem ao tratamento com IBP (2). Existem muitos fatores envolvidos na refratariedade. Classicamente, considera-se que há influência do tipo da DRGE. Várias publicações referem maior refratariedade na forma não erosiva da doença, em comparação com a erosiva. Contudo, estudos recentes, com melhor caracterização do refluxo, apontam taxas de refratariedade semelhantes, aproximadamente 20%, nas formas erosiva e não erosiva (3). Dentre as formas erosivas, a refratariedade está diretamente proporcional ao grau de esofagite, ou seja, é maior nas formas mais intensas. Do ponto de vista prático, considera-se que há refratariedade ao IBP quando o paciente persiste com sintomas durante o tratamento.

Causas de refratariedade

Há várias causas de refratariedade ao IBP, como uso inadequado do fármaco, supressão ácida inadequada, sintomas decorrentes

de refluxo não ácido, pirose funcional e diagnóstico equivocado de DRGE.

Uso inadequado da droga

Em casos de refratariedade, o primeiro passo é conferir se o paciente está usando o IBP prescrito corretamente. Estudo recente (4), avaliando o grau de adesão ao tratamento em 240 pacientes com DRGE, aponta baixa adesão em 114 (47,5%). Salienta-se que 129 (53,8%) não usavam o medicamento adequadamente por esquecimento, 124 (51,7%) alteraram o horário de uso, 72 (30%) pararam de usar quando se sentiram melhor e apenas 17 (7,1%) interromperam por intolerância ao fármaco. Assim, é importante conferir se efetivamente o paciente está usando o IBP prescrito de modo apropriado. Convém destacar que muitas vezes o médico prescritor indica o IBP de maneira imprecisa.

Supressão ácida inadequada

Cerca de 10% a 15% dos pacientes refratários ao IBP apresentam sintomas decorrentes de refluxos ácidos que não foram adequadamente bloqueados pelo medicamento

em uso. Nesses casos pode-se aumentar a dose do IBP em uso ou trocar de tipo de IBP. Na prática, inicialmente eleva-se a dose e reserva-se a troca de IBP para os casos que não responderem bem a essa medida inicial.

Sintomas decorrentes do refluxo “não ácido”

Aproximadamente 30% a 40% dos pacientes refratários apresentam sintomas decorrentes de refluxos não ácidos. Nesses casos seria útil dispor de fármacos que pudessem efetivamente reduzir o refluxo, e não simplesmente, como fazem os IBPs, atenuar a acidez. O baclofeno (agonista GABA-B) se enquadra nessa categoria: é um modulador do esfíncter inferior do esôfago (EIE). Sabe-se que os relaxamentos transitórios do EIE representam o principal mecanismo favorecedor de refluxo. Esses medicamentos têm a ação de diminuir o relaxamento esfíncteriano e, como consequência, minimizam o refluxo (5). Contudo, pelo número de efeitos colaterais que geralmente exibem, têm uso clínico bastante restrito. Espera-se que no futuro haja novos medicamentos com a mesma ação sem efeitos colaterais expressivos. Pacientes muito bem selecionados, com sintomas decorrentes de refluxo não ácido, podem ser bons candidatos ao tratamento cirúrgico do refluxo.

Pirose funcional

Pacientes que apresentam pirose sem refluxo patológico à monitoração pelo método mais abrangente de análise (impedância-pHmetria), e também sem relação temporal entre a queixa (pirose) e o refluxo, são caracterizados como portadores de pirose funcional e merecem uma abordagem específica.

Diagnóstico equivocado da DRGE

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

Como avaliar pacientes com sintomas refratários ao tratamento clínico?

A seguir apresenta-se a conduta adotada e recomendada nesses casos. Inicialmente é conferido se o diagnóstico de DRGE está correto, analisando e interpretando cuidadosamente as queixas clínicas e revendo os resultados dos exames realizados (endoscopia digestiva alta e monitoração prolongada do refluxo: pHmetria ou impedância-pHmetria esofágica). Se o diagnóstico de DRGE for confirmado, procura-se a causa do insucesso do tratamento. Conforme já destacado, é importante avaliar se o IBP prescrito está sendo utilizado adequadamente; nesse caso o próximo passo é realizar impedância-pHmetria esofágica durante o uso do IBP. Com isso é possível verificar se há refluxo ácido não bloqueado, se os sintomas são decorrentes de refluxo não ácido ou se os sintomas não são relacionados com refluxo (ácido e não ácido).

Estudos recentes, em adultos e crianças, sugerem que a impedância-pHmetria representa o novo padrão-ouro no diagnóstico do refluxo gastroesofágico. Tutuian & Castell (6) afirmam que a presença e a ascensão proximal dos episódios de refluxo não ácido podem ser adequadamente analisadas pelo método. A impedância-pHmetria melhora a detecção e a caracterização do refluxo gastroesofágico, permitindo correlação com sintomas mais precisa, à medida que relaciona refluxo não ácido com a presença de sintomas. Mainie *et al.* (7), estudando pacientes que permaneceram sintomáticos apesar do uso de antissecretores, por meio de impedância-pHmetria, observaram que 11% deles apresentavam sintomas relacionados com refluxo ácido. Contudo, 37% deles exibiam sintomas relacionados com refluxo não ácido. Os autores concluem que os sintomas não estavam associados nos 52% restantes.

A impedância-pHmetria tem se mostrado útil para auxiliar na indicação cirúrgica de alguns pacientes com DRGE. Torquati *et al.* (8) avaliaram 13 pacientes com sintomas persistentes apesar do uso de IBP em dose dupla. Destes, sete tiveram índice de sintoma positivo — um deles com refluxo ácido e seis com refluxo não ácido. Isto significa que a maioria (6/7) dos pacientes tinha sintomas persistentes devido a refluxo não ácido, ou seja, não

Pontos-chave:

- > Aproximadamente 30% a 40% dos pacientes refratários apresentam sintomas decorrentes de refluxos não ácidos;
- > Nesses casos seria útil dispor de fármacos que pudessem efetivamente reduzir o refluxo, e não simplesmente, como fazem os IBPs, atenuar a acidez;
- > O baclofeno se enquadra nessa categoria: é um modulador do esfíncter inferior do esôfago.

detectados por pH-metria e nem bloqueados adequadamente por IBP. Dez pacientes que foram submetidos à funduplicatura à Nissen foram reavaliados no pós-operatório, observando-se supressão do refluxo (ácido e não ácido). Isto indica que, diferentemente do tratamento com IBP, o tratamento cirúrgico elimina também o refluxo não ácido.

Salienta-se que há pacientes com sintomas típicos que respondem ao IBP; porém não têm DRGE. A cirurgia antirrefluxo não deve ser indicada nesse grupo de pacientes. Em função disso, sugere-se que a monitoração prolongada de refluxo deva ser incluída na investigação pré-operatória da DRGE (9-11).

Qual conduta?

Quando identificamos a presença de refluxo não ácido como causa da refratariedade, uma das opções farmacológicas é o agonista GABA-B baclofeno. Estas substâncias, reduzindo o relaxamento transitório, efetivamente diminuem o número de episódios. Contudo, conforme já enfatizado, produzem efeitos colaterais que restringem seu uso. Na tentativa de atenuar os efeitos colaterais, foram desenvolvidos compostos análogos: arbaclofen, placarbil e lesogaberan. No entanto, essas substâncias têm apresentado baixa eficácia clínica.

Os demais componentes do refluxo, ou seja, seu conteúdo de pepsina e ácidos biliares, são importantes clinicamente. O uso de alginatos foi retomado após demonstração de sua ação na bolsa ácida e na remoção de pepsina e ácidos biliares do material refluído (12).

Destaca-se que muitos pacientes com tosse refratária ao IBP não têm DRGE, mas sim neuropatia sensitiva (13). Estes pacientes se beneficiam com o uso de neuromoduladores, como a gabapentina (14).

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

Um aspecto final que merece ser ressaltado, em relação ao tratamento cirúrgico: mais de 50% dos pacientes podem voltar a fazer uso de IBP 10 a 15 anos após a cirurgia (17). Essa possibilidade deve ser explicada ao paciente, sobretudo para aqueles que optam pela cirurgia para evitar o uso prolongado e continuado do medicamento.

Referências

1. NASI, A.; MORAES-FILHO, J.P.P. & CECCONELLO, I. — Doença do refluxo gastroesofágico: Revisão ampliada. *Arq. Gastroenterol.*, 43(4): 334-41, 2006.
2. BECKER, V.; BAJBOUJ, M. et al. — Clinical trial: Persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors. A follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 26: 1355-60, 2007.
3. WEIJENBORG, P.W.; CREMONINI, F. et al. — PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: A meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.*, 24: 747-50, 2012.
4. DAL-PAZ, K.; MORAES-FILHO, J. et al. — Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Diseases of the Esophagus*, 25(2): 107-13, 2012.
5. VELA, M.F.; TUTUIAN, R. et al. — Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 17: 243-51, 2003.
6. TUTUIAN, R. & CASTELL, D.O. — Use of multichannel intraluminal impedance to document proximal esophageal and pharyngeal nonacid reflux episodes. *Am. J. Med.*, 115(3A): 119S-123S, 2003.
7. MAINIE, I.; TUTUIAN, R. et al. — Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: A multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*, 55: 1398-402, 2006.
8. TORQUATI, A.; LUTFI, R. et al. — Laparoscopic fundoplication: Is it worthwhile in patients with persistent GERD symptoms despite PPI therapy? *Gastroenterology*, 126(Suppl. 2): A330, 2004.
9. BORTOLI, N.; MARTINUCCI, I. et al. — Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: Who are they? *Neurogastroenterol. Motil.*, 26: 28-35, 2014.
10. JOBE, B.A.; RICHTER, J.E. et al. — Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: An evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J. Am. Coll. Surg.*, 217: 586-97, 2013.
11. KATZ, P.O.; GERSON, L.B. & VELA, M.F. — Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 108: 308-28, 2013.
12. STRUGALA, V.; AVIS, J. et al. — The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids — key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastroesophageal reflux disease? *J. Pharmacy and Pharmacol.*, 61: 1021-8, 2009.
13. VERTIGAN, A.E. & GIBSON, P.G. — Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: Evidence from a reinterpretation of cough triggers. *J. Voice*, 25: 596, 2011.
14. RYAN, N.M.; BIRRING, S.S. & GIBSON, P.G. — Gabapentin for refractory chronic cough: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, 380: 1583-9, 2012.
15. HAMDY, E.; NAKKEEB, A.E. et al. — Outcome of laparoscopic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease in non-responders to proton pump inhibitors. *J. Gastrointest. Surg.*, 18: 1557-62, 2014.
16. HOPPO, T.; KOMATSU, Y. & JOBE, B.A. — Antireflux surgery in patients with chronic cough and abnormal proximal exposure as measured by hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance. *JAMA Surg.*, 148: 608-16, 2013.
17. LODRUP, A.; POTTEGARD, A. et al. — Use of proton pump inhibitors after antireflux surgery: A nationwide register-based follow up study. *Gut*, 63: 1544-9, 2014.