

## **A investigação da refratariedade na Doença do Refluxo Gastroesofágico**

### **The investigation of refractoriness in Gastroesophageal Reflux Disease**

DOI:10.34119/bjhrv4n5-211

Recebimento dos originais: 05/09/2021

Aceitação para publicação: 06/10/2021

#### **João Nivaldo Sampaio Novaes Júnior**

Graduando em Medicina pela Pontifícia da Universidade Católica de Minas Gerais  
(PUC Minas)

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola, Betim - MG, CEP: 32604-115

E-mail: joaonsnovaesjr@gmail.com

#### **Ana Carolina da Rocha Maranhão**

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena

Endereço: Praça Pres. Antônio Carlos, 8, Bairro São Sebastião, Barbacena - MG, CEP:  
36202-336

E-mail: ninamaranhao@gmail.com

#### **Henrique Lopes Vieira Santos**

Graduando em Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: Rua São Paulo, 958 - Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG, CEP:  
33200-000

E-mail: henriquelopesvsantos@gmail.com

#### **Isadora Rollemberg Caldas Menezes**

Médica pela Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM/CG)

Endereço: Avenida Senador Argemiro de Figueiredo, 1901, Bairro Itararé, Campina  
Grande - PB,

CEP: 58411-020

E-mail: isadorarcm@gmail.com

#### **Laura Boueri Ticle Lima**

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena

Endereço: Praça Pres. Antônio Carlos, 8, Bairro São Sebastião, Barbacena - MG, CEP:  
36202-336

E-mail: lauraticlelima@gmail.com

#### **Marianne Borges Freitas**

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Endereço: Av. Pará, Bloco 2u, 1720, Bairro Umarama, Uberlândia - MG, CEP: 38400-  
902

E-mail: marianneborgesfreitas@yahoo.com.br

#### **Nathália de Souza Teixeira**

Médica pela Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS/PE)

Endereço: Avenida Marechal Mascarenhas de Moraes, 4861, Bairro Imbiribeira, Recife  
- PE,  
CEP: 51150-000  
E-mail: naathalia.st@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** A Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) consiste em uma afecção crônica cuja droga de escolha para o tratamento é o inibidor de bomba de prótons (IBP). Pacientes com DRGE e resposta parcial ou sem resposta ao uso de IBP em dose otimizada são portadores de DRGE refratária. O objetivo deste artigo é discutir causas, quadro clínico, diagnóstico e diagnósticos diferenciais da DRGE refratária. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão literária com análise de dados da National Library of Medicine (PubMed) utilizando os descritores: “Gastroesophageal Reflux Disease”, “prevalence”, “Proton Pump Inhibitor” e “Treatment Failure”. **Resultados:** Foram selecionados 20 estudos publicados entre 2012 e 2021, consistindo em coorte retrospectivo, multicêntrico, artigo de opinião, ensaio clínico e artigos de revisão. **Discussão:** A DRGE é caracterizada por sintomas e/ou complicações relacionadas à presença de refluxo do conteúdo gástrico no esôfago. As manifestações clínicas são divididas em sintomas típicos, atípicos e formas complicadas. Diante da suspeita de DRGE é realizada prova terapêutica aliado a medidas comportamentais. Pacientes refratários ao uso de IBP necessitam de investigação minuciosa, principalmente para avaliar os principais diagnósticos diferenciais. **Conclusão:** Nos casos de DRGE refratária é importante realizar um diagnóstico correto para um manejo e tratamento eficazes.

**Palavras-chave:** Refluxo Gastroesofágico, Inibidores da Bomba de Prótons, Esôfago de Barret, Azia, sintomas refratários.

## ABSTRACT

**Introduction:** Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic condition, being the drug of choice for proton pump inhibitor (PPI) treatment. Patients with GERD and partial or unresponsive to the use of IBP in an optimized dose are carriers of refractory GERD. The aim of this article is to discuss causes, clinical signs, diagnosis and differential diagnoses of refractory GERD. **Methodology:** This is a literary review with data analysis from the National Library of Medicine (PubMed) using the descriptors: "Gastroesophageal Reflux Disease", "prevalence", "Proton Pump Inhibitor" and "refractory symptoms". **Results:** Twenty studies published between 2012 and 2021 were selected, consisting of retrospective cohort, multicenter, opinion articles, clinical trials and review articles. **Discussion:** GERD is characterized by the presence of symptoms and/or complications related to the presence of reflux of gastric contents in the esophagus. Clinical manifestations are divided into typical, atypical symptoms and complicated forms. In view of the suspicion of GERD, the therapeutic test is carried out associated with behavioral measures. Patients refractory to the use of PPI require thorough investigation, mainly to evaluate the main differential diagnoses. **Conclusion:** In cases of refractory GERD it is important to make a correct diagnosis for effective management and treatment.

**Keywords:** Gastroesophageal Reflux, Proton Pump Inhibitors, Barrett's esophagus, Heartburn, refractory symptoms.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) corresponde a uma afecção crônica que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo do estômago causa desconforto e/ou complicações. Essa patologia ocorre principalmente em decorrência do relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (EEI), de maneira independente da deglutição e associado a distensão gástrica por alimentos e gases. Além dessa fisiopatologia, são importantes também a hipotonia do EEI, peristaltismo esofágico inadequado, gravidez, obesidade ou hérnia hiatal com alteração da barreira anti refluxo (HENRY MACA, 2014).

A DRGE pode se manifestar com sintomas típicos, como a pirose e a regurgitação, e com sintomas atípicos, que compreendem dor torácica de origem indeterminada (DTOI), sintomas otorrinolaringológicos, como rouquidão, tosse e sinusite, sintomas pulmonares, como tosse crônica, asma, pigarro, pneumonia e bronquiectasia, e sintomas orais como afta, halitose e erosão dentária. A sua prevalência é elevada, ocorrendo em 12% a 20% da população Brasileira, valor equivalente ao de outros países (ABRAHÃO JUNIOR LJ, et al., 2014).

A droga de escolha para o tratamento da DRGE é o inibidor de bomba de prótons (IBP), representado pelas opções: omeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, rabeprazol 20 mg, pantoprazol 40mg e esomeprazol 40mg. A administração deve ser feita diariamente em jejum 30 minutos antes do café da manhã, e 30 minutos antes do jantar quando necessário dobrar a dose, visando a um efetivo bloqueio da produção de ácido gástrico, por um período de 4 a 8 semanas (MORAES-FILHO JPP, 2012).

Embora esse seja um tratamento eficaz na maioria dos pacientes, pode ainda assim ocorrer falha na terapia com IBP em 20% a 42% dos casos, segundo Moraes-Filho JPP (2012), com persistência do quadro clínico ou mesmo aparecimento de novos sintomas e esofagite. Dessa forma, pacientes com o diagnóstico de DRGE que apresentam uma resposta parcial ou não apresentam resposta ao uso de IBP duas vezes ao dia são definidos como portadores de DRGE refratária.

O presente artigo tem por objetivo apresentar e discutir as causas, a abordagem clínica e diagnóstica, bem como os diagnósticos diferenciais que devem ser considerados diante de um quadro de DRGE refratária ao tratamento clínico com IBP. Todavia, é importante ressaltar que o termo “refratário” pode não ser adequado em alguns casos, pois muitas vezes não há uma real falha no tratamento, mas um diagnóstico errôneo, uma não adesão ao tratamento proposto ou o uso de uma dose inadequada. Diante disto, uma

revisão cuidadosa dos possíveis mecanismos de falha do tratamento, incluindo o diagnóstico, é necessária.

## 2 METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi baseada em artigos publicados entre 2012 e 2021 na base de dados National Library of Medicine (PubMed). Utilizou-se, na pesquisa, os seguintes descritores: “Gastroesophageal Reflux Disease”, “prevalence”, “Proton Pump Inhibitor”, “signs and symptoms”, com acréscimo do operador booleano “AND” entre os termos para melhor direcionamento do resultado.

Os critérios de inclusão abrangiam estudos em inglês e português publicados nos últimos 10 anos e que possuíssem relação com os descritores selecionados. Foram excluídos estudos considerados duplicados e que não abordassem a refratariedade na doença do refluxo gastroesofágico.

Em pesquisa inicial realizada no PubMed foram demonstrados 61 resultados acerca da DRGE refratária. Após leitura e avaliação dos estudos, considerando-se os critérios descritos, foram selecionados 20 artigos para confecção desta revisão.

## 3 RESULTADOS

Os artigos analisados foram publicados em periódicos nacionais e internacionais, em que foram selecionados vinte estudos entre artigos de revisão, estudo multicêntrico, estudo de coorte retrospectivo, estudo longitudinal e ensaio clínico randomizado. O artigo mais recente foi publicado no ano de 2021 e o artigo mais antigo foi publicado no ano de 2012. Dos vinte estudos selecionados, dez, descritos na **Tabela 1**, apresentaram maior relevância para este estudo e denotam uma síntese dos principais referenciais teóricos obtidos nesta busca bibliográfica. Esses trabalhos foram selecionados após análise do método empregado no estudo, resultados, título, autoria, ano de publicação.

Tabela 1. Principais estudos que evidenciam a investigação da refratariedade dos sintomas na doença do refluxo gastroesofágico.

<b>Título</b>	<b>Autoria</b>	<b>Ano</b>	<b>Metodologia</b>
Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease	HENRY, MACA	2014	Artigo de revisão
Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors	SIFRIM D e ZERBIB F	2012	Artigo de revisão
Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease	RIBOLSI M, et al.	2018	Estudo multicêntrico
Are the persistent symptoms to proton pump inhibitor therapy due to refractory gastroesophageal reflux disease or to other disorders?	AZZAM RS	2018	Artigo de revisão
Refractory gastroesophageal reflux disease	MORAES-FILHO JPP	2012	Artigo de revisão
The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD)	CHAPELLE N, et al.	2020	Artigo de revisão
Multimodality evaluation of patients with gastroesophageal reflux disease symptoms who have failed empiric proton pump inhibitor therapy	GALINDO G, et al.	2013	Estudo de coorte retrospectivo
Factors associated with potassium-competitive acid blocker non-response in patients with proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease	OKUYAMA M, et al.	2017	Estudo longitudinal
Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD	HERREGODS TVK, et al.	2015	Estudo retrospectivo
Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn	SPECHLER SJ, et al.	2019	Ensaio clínico randomizado

Fonte: Autoria própria, 2021.

#### 4 DISCUSSÃO

A DRGE é considerada uma das afecções mais prevalentes em todo o mundo, podendo comprometer de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. De

acordo com SPECHLER SJ. et al. (2019), nos Estados Unidos, aproximadamente 20% dos adultos apresentam sintomas de DRGE, sendo que os custos anuais para o tratamento da DRGE excedem US\$12 bilhões. Herregods TVK et al. (2015) afirma que a DRGE afeta cerca de 27,8% da população da América do Norte e 25,9% da Europa. Já a incidência no Brasil de acordo com Henry MACA (2014) é de 12%, o que corresponde a aproximadamente 20 milhões de indivíduos.

A DRGE é definida como uma afecção crônica que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo gástrico causa sintomas e/ou complicações. O mecanismo facilitador do refluxo gastroesofágico mais relevante é o relaxamento transitório do EEI. Outros fatores também estão implicados na fisiopatologia da DRGE, tais como: hipotonia do EEI, hérnia hiatal por deslizamento, peristaltismo esofágico inadequado, lesão da mucosa esofagiana, obesidade, gravidez e uso de estrógenos. Suas manifestações clínicas são divididas em sintomas típicos, atípicos e formas complicadas (HENRY MACA, 2014).

Os sintomas típicos da DRGE são representados pela pirose e regurgitação. A pirose (ou azia) é a sensação de queimação retroesternal que pode ascender até a região cervical e os fatores desencadeantes são: alimentos gordurosos, picantes ou cítricos, café, refrigerantes, álcool, refeições volumosas, tabaco, medicamentos, o hábito de deitar imediatamente após as refeições, situações que provocam aumento da pressão intra-abdominal, como a gravidez. O estresse também é fator de piora da pirose (ABRAHÃO JUNIOR LJ, et al., 2014).

Já os sintomas atípicos da DRGE são a dor torácica de origem indeterminada (DTOI), sintomas otorrinolaringológicos, sintomas pulmonares, soluços, halitose, aftas e erosões dentárias. A dor em região anterior do tórax representa um sintoma preocupante, pela frequente associação com doenças cardiovasculares. As doenças do esôfago vêm sendo implicadas, como principal causa de DTOI, sendo a DRGE a mais prevalente, seguida pelos distúrbios motores e mais recentemente pelo chamado “esôfago irritável”. A história clínica geralmente não permite distinguir pacientes com dor de origem cardíaca daqueles com dor de origem esofágica, exigindo assim a realização de uma investigação detalhada (ABRAHÃO JUNIOR LJ, et al., 2014).

Os sintomas otorrinolaringológicos mais comuns são: rouquidão, dor de garganta, tosse crônica, globus, disfagia, gotejamento pós-nasal, apneia, espasmo laríngeo e mesmo alguns sinais que sugerem a neoplasia de laringe. Esses sintomas, assim como os pulmonares, ocorrem devido a uma ação irritativa do conteúdo do refluxo na laringe e na

árvore brônquica, e pelo reflexo esofagobrônquico (ABRAHÃO JUNIOR LJ, et al., 2014).

Segundo Abrahão Júnior LJ (2014) 50% dos pacientes com tosse crônica são diagnosticados como portadores de DRGE, que pode ser a causa ou apenas um agravante da tosse. Antes de considerar o diagnóstico de tosse por DRGE é preciso excluir outras causas como: asma, gotejamento pós-nasal, uso de medicamentos que possam causar tosse crônica, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina.

As manifestações pulmonares podem ser representadas pela asma, fibrose pulmonar, bronquite crônica, bronquiectasias, DPOC, pneumonia e apneia do sono (HENRY MACA, 2014).

As complicações da DRGE, principalmente em doentes crônicos, são: estenose péptica, hemorragia e esôfago de Barrett (EB), esta última presente em 10% a 15% dos pacientes, sendo a complicação mais importante devido a sua predisposição em progredir para adenocarcinoma (HENRY MACA, 2014).

Nos pacientes com sintomas típicos, com menos de 40 anos e sem sinais de alarme, deve-se ser realizada a prova terapêutica, em que é administrado um IBP por 4 a 8 semanas em dose plena, em jejum, uma vez ao dia, associado a medidas comportamentais, como elevação da cabeceira da cama (15-20 cm), reduzir a ingestão de alimentos que relaxam o EEI ou que têm efeito diretamente relacionados aos sintomas, evitar deitar após refeições, de 2 a 3 horas e fracionar a dieta, perda de peso em pacientes com sobrepeso ou obesidade, suspensão do tabagismo e etilismo, e evitar, se possível, drogas que relaxam o EEI (nitratos, derivados de morfina, anticolinérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio). O teste é considerado positivo se houver um desaparecimento dos sintomas, o que aumenta a suspeita do diagnóstico de DRGE. Caso não haja o desaparecimento dos sintomas, ou ocorra somente uma resposta parcial ao tratamento, a dose do IBP deve ser dobrada (HENRY MACA, 2014).

Pacientes com o diagnóstico de DRGE que apresentam uma resposta parcial ou não apresentam resposta ao uso de IBP duas vezes ao dia são classificados como falha terapêutica, definindo a DRGE refratária. Entretanto, alguns autores consideram que a falta de resposta sintomática satisfatória ao IBP uma vez ao dia também deve ser considerada uma falha na prova terapêutica. Aproximadamente 10% a 40% dos pacientes com DRGE não tem uma resposta satisfatória com o uso de IBP, a maioria desses possuem azia funcional ou refluxo não erosivo (SIFRIM D e ZERBIB F, 2012).



Estes pacientes que apresentam sintomas refratários ao uso de IBP necessitam de investigação – o uso incorreto da medicação, bem como a presença de outras patologias com manifestações semelhantes levam, muitas vezes, ao diagnóstico e tratamento errôneos. As taxas de refratariedade verdadeira observadas em pacientes com DRGE atendidos em um ambiente de cuidados secundários, é menor do que os estudos mostraram anteriormente. Após investigação minuciosa e uso de uma dosagem otimizada de IBP, a taxa encontrada de sintomas refratários foi em torno de 20% e a verdadeira prevalência de DRGE não erosiva constituiu apenas um terço do grupo refratário ao IBP (RISBOLI M, et al., 2018).

Inicialmente, é necessário investigar se houve uma correta adesão terapêutica. Preconiza-se que a administração dos IBP deve ser feita 30 minutos antes da ingestão de alimentos. O uso em horários incorretos, de forma irregular ou em períodos aquém do que foi recomendado para tratamento pode gerar efeito inadequado da medicação e subsequente recorrência dos sintomas de refluxo. Segundo Azzam RS (2018), em estudo prospectivo que avaliou a adesão ao tratamento com IBP, observou-se que 47% dos pacientes possuíam baixa adesão. Os principais fatores associados foram esquecimento do uso, mudança do tempo ideal de uso, interrupção do IBP após melhora clínica e, na menor parte dos casos, a interrupção por efeitos colaterais. Logo, torna-se importante orientar esses pacientes e enfatizar a importância do uso adequado da medicação para melhor resposta terapêutica (AZZAM RS, 2018).

Também é preciso orientar os médicos com relação à prescrição adequada dos IBP. Em países desenvolvidos como EUA, 70% dos médicos e 20% dos gastroenterologistas prescrevem o uso da medicação de maneira incorreta. Além de corrigir a falta de aderência e ajustar a dose, é necessário enfatizar a importância na mudança do estilo de vida para os pacientes. Tal conduta é importante ser abordada antes da realização de exames complementares, que avaliam diagnósticos diferenciais (AZZAM RS, 2018).

Caso o IBP seja usado da forma correta e houver persistência dos sintomas, orienta-se a prescrição da dose dobrada, com ingestão da medicação antes do café da manhã e do jantar por 4 a 8 semanas. Cerca de 25% dos pacientes apresentam resposta satisfatória. Os que ainda permanecem sintomáticos após este ajuste são classificados como portadores de “DRGE refratária” (MORAES-FILHO, 2012). Outra orientação possível é a divisão em múltiplas dosagens diárias do IBP. O que, segundo estudo



realizado anteriormente, aumentou significativamente o pH médio de 4,8 para 6,6 (NICOLAS CHAPELLE, 2020).

A avaliação de pacientes que não responderam totalmente, ou que responderam parcialmente e inadequadamente à terapia com IBP, normalmente requer um encaminhamento a um gastroenterologista, onde uma história detalhada e estudos adicionais, como endoscopia com biópsia e monitoramento de refluxo com monitoramento de pH ou impedância de pH, devam ser considerados. Um estudo de coorte retrospectivo realizado por Galdino G et al. (2013), em pacientes que não apresentaram resposta ou controle sintomático insatisfatório à terapia com IBP administrada empiricamente (por mais que 2 meses de duração) encaminhados por médicos de atenção primária ou gastroenterologistas para avaliação e terapia médica, endoscópica ou cirúrgica por um período de 3 anos, evidenciou que a avaliação adicional com exames complementares alterou o diagnóstico de DRGE em 34,5% dos casos e conduziu ou orientou outras terapias alternativas em 42% dos casos. Dessa forma, muitos pacientes com sintomas refratários à terapia empírica com IBP, se beneficiam da avaliação complementar, o que contribui potencialmente na mudança diagnóstica e na orientação de terapias em mais de um terço dos casos, segundo informações do estudo (GALDINO G, et al., 2013).

A endoscopia digestiva alta deve ser o primeiro exame a ser considerado quando estamos diante de uma DRGE refratária. Ela pode diagnosticar um quadro de esofagite erosiva e até mesmo excluir uma úlcera péptica ou um câncer gástrico e esofágico, através da complementação por uma biópsia. Caso seja confirmado o diagnóstico de esofagite, devemos considerar outras causas, como: não aderência, esofagite induzida por drogas, esofagite autoimune, alteração genética, esofagite eosinofílica, refluxo não ácido. Em contrapartida, caso não haja esofagite avaliar outras causas, como refluxos não ácido, e considerar outros exames adicionais. A pHmetria de 24 horas, apresenta uma grande importância nos diagnósticos diferenciais de DRGE, uma vez que avalia refluxos não ácidos.

De acordo com o estudo de Ribolsi M et al. (2018), diagnósticos de sobreposição foram frequentes em 67% dos pacientes com esofagite eosinofílica, 75% dos pacientes com gastroparesia e 48% dos pacientes com acalásia ou dismotilidade tiveram refluxo ácido patológico concomitante por estudos de pH. Como os sintomas não são específicos e os diagnósticos de sobreposição são frequentes e multifacetados, os pacientes com

sintomas refratários de DRGE se beneficiam da avaliação complementar (RISBOLI M, et al., 2018).

Embora esta avaliação complementar não seja recomendada para todos os pacientes, mais estudos prospectivos deverão ser considerados para elucidar a melhor estratégia em pacientes com sintomas refratários, apesar da terapia empírica com IBP. Em tais pacientes, abordagens farmacológicas, endoscópicas ou cirúrgicas adicionais podem ser essenciais, mas o reconhecimento das etiologias subjacentes de "não refluxo" e seu respectivo manejo, continua sendo um primeiro passo essencial e de validação crítica (GALDINO G, et al. 2013).

Assim, uma vez realizados os exames complementares para maior elucidação diagnóstica, é necessário questionar se a DRGE é de fato refratária ao uso de IBP ou se, na verdade, um diagnóstico equivocado impediu um correto tratamento da patologia em questão. Nesse sentido, torna-se necessário considerar os seguintes diagnósticos diferenciais (GALDINO G, et al. 2013).

#### 4.1 PIROSE FUNCIONAL

Trata-se da causa mais importante a ser considerada como diagnóstico diferencial de DRGE refratária, uma vez que corresponde a até 58% dos casos femininos em uso de IBP duas vezes ao dia. É definida pelo Consenso de Roma IV como queimação retroesternal sem resposta ao uso de IBP otimizado, com sintomas ao menos duas vezes por semana, e quadro iniciado há seis meses ou mais, excluída a DRGE por meio de exames complementares e prova terapêutica. A conduta correta nesse caso seria, portanto, a administração de antidepressivos tricíclicos ou inibidor seletivo da recaptção de serotonina (AZZAM RS, 2018).

#### 4.2 MEDICAMENTOS

Um outro ponto essencial a ser considerado é a frequente presença de comorbidades na faixa etária mais acometida pela DRGE, isso porque as drogas usadas para tratá-las possuem efeitos colaterais que podem, não raro, simular os sintomas da principal hipótese diagnóstica. O uso de AINES, por exemplo, causa epigastralgia, náusea, vômitos, dispepsia, hemorragia gastrointestinal e úlcera péptica. A metformina por sua vez causa dor abdominal, náusea e vômitos, efeitos que podem ocorrer também em decorrência do uso de estatina, enalapril, fluoxetina e sibutramina (MORAES-FILHO JPP, 2012).

Um outro ponto importante a ser considerado sobre o uso de medicamentos é a possibilidade do desenvolvimento de esofagite induzida por drogas, que podem se aderir à mucosa lesionando-a, o que poderia ser evitado tomando o comprimido com um copo de água e evitando o decúbito em até uma hora da ingestão (MORAES-FILHO JPP, 2012).

#### 4.3 ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Por se manifestar com sintomas como pirose e disfagia, é uma grande hipótese a ser considerada nesse contexto, e deve ser excluída por meio de pHmetria esofágica inalterada associada a confirmação com biópsia de mucosa de esôfago com 15 ou mais eosinófilos por campo. O tratamento nesse caso seria eficaz com o uso de fluticasona tópico por via oral (AZZAM RS, 2018).

#### 4.4 ALTERAÇÃO GENOTÍPICA

A droga de escolha do tratamento da DRGE é metabolizada no fígado pelo citocromo P450, com o auxílio das isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4. Dessa forma, alterações genéticas podem acarretar diferentes mudanças nesse processo, entre elas, o rápido metabolismo faz com que o nível plasmático de IBP seja insuficiente para promover a supressão ácida desejada, acarretando a refratariedade do tratamento. Tendo em vista a fisiopatologia exposta, a estratégia terapêutica visa a utilizar drogas que sejam metabolizadas mais lentamente, ou que o façam sem o intermédio de enzimas, que seriam o esomeprazol e rabeprazol, respectivamente. Por se tratar de uma alteração genotípica, o diagnóstico é feito com o sequenciamento genético (CHAPELLE N, et al., 2021).

#### 4.5 REFLUXO NÃO ÁCIDO

O refluxo não ácido possui o pH entre 4,0 e 6,5, e pode corresponder a até 40% dos casos de DRGE refratário. Essa elevada frequência se deve ao fato de que o uso de inibidores de bomba de prótons reduz a quantidade de refluxos ácidos, porém, fazem justamente o contrário com aqueles de conteúdo não ácido. Dessa forma, o paciente segue com a mesma quantidade de episódios de refluxo diários e, como consequência, a sintomatologia persistente apesar do tratamento a princípio correto. Nesse caso, a melhor propedêutica seria a realização de impedandiopHmetria esofágica, um exame capaz de avaliar refluxos de quaisquer pH ou estado físico, e relacioná-los à clínica apresentada. O tratamento para o refluxo não ácido pode ser clínico com o uso de agonista de GABA-B,

ou cirúrgico com cirurgias antirefluxo, já que ambos visam à redução da ocorrência de refluxo (AZZAM RS, 2018).

#### 4.6 ESCAPE NOTURNO DE ÁCIDO

Um outro possível diagnóstico, escape noturno de ácido, pode ser feito por meio de monitorização de pH que detecte um pH gástrico menor do que quatro por ao menos sessenta minutos durante a noite, influenciando de forma importante na refratariedade ao tratamento, que seria mais eficaz se substituído por um bloqueador de ácido competitivo com o potássio (OKUYAMA M, et al., 2017).

#### 4.7 DOENÇAS AUTOIMUNES RELACIONADAS À PELE

Por fim, epidermólise bolhosa, pênfigo vulgar e líquen plano são doenças que, por acometerem estruturas adjacentes ao esôfago, podem acarretar um quadro marcado por pirose e disfagia, semelhante à doença do refluxo gastroesofágico. A melhor conduta diante desse diagnóstico é o encaminhamento para a dermatologia, tendo em vista o árduo tratamento dessas patologias, que demandam atenção médica especializada (AZZAM RS, 2018).

### 5 CONCLUSÃO

Aproximadamente 10 a 40% dos pacientes com DRGE apresentam uma resposta insatisfatória ao tratamento com IBP duas vezes ao dia e recebem o diagnóstico de DRGE refratária. Nestes casos é necessário avaliar se houve uma correta adesão terapêutica, a prescrição adequada dos IBP, além de considerar a realização de EDA e pHmetria de 24 horas para uma reavaliação diagnóstica. Também é preciso questionar sobre os principais diagnósticos diferenciais dessa comorbidade - como a pirose funcional, o uso de fármacos que podem agravar o quadro, esofagite eosinofílica, alterações genotípicas que alteram a velocidade de metabolização hepática dos IBP, refluxo não ácido, escape noturno de ácido e doenças autoimunes da pele. Sendo assim, é de grande importância o correto diagnóstico para estabelecer um manejo e um tratamento eficaz para o quadro.

## REFERÊNCIAS

ABDALLAH, J. et al. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 17, n. 6, p. 1073-1080, 2019.

ABRAHÃO JUNIOR, Luiz João. Doença do refluxo gastroesofágico / Gastroesophageal reflux disease. *J. Bras. Med*, Rio de Janeiro, v. 6, n. 102, dez. 2014.

AZZAM, R. S. Are the persistent symptoms to proton pump inhibitor therapy due to refractory gastroesophageal reflux disease or to other disorders?. *Archives of Gastroenterology*, v. 55, supl. 1, p. 85-91, 2018.

CHAPELLE, N. et al. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 22, n. 2, p. 219-227, 2021.

COELHO, M. S. et al. Incidence of Gastroesophageal Reflux Symptoms in Patients with Refractory Chronic Sinusitis Upon Clinical Treatment. *International Archives of Otorhinolaryngology*, v. 13, n. 3, p. 300-303, 2009.

DELSHAD, S. D. et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology*, v. 158, n. 5, p. 1250-1261, 2020.

GALDINO, G. et al. Multimodality evaluation of patients with gastroesophageal reflux disease symptoms who have failed empiric proton pump inhibitor therapy. *Diseases of the Esophagus*, v. 26, n. 5, p. 443-450, 2013.

HENRY, M. A. C. A. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Brazilian Archives of Digestive Surgery*, v. 27, n. 3, p. 210-215, 2014.

HERREGODS, T V K et al. "Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD." *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* vol. 27,9 (2015): 1267-73.

JUNG, D. H. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 27, n. 2, p. 165-175, 2021.

KIKUCHI, H. et al. Association of residual gastric acid secretion with persistent symptoms in gastroesophageal reflux disease patients receiving standard-dose proton pump inhibitor therapy. *Esophagus*, v. 18, n. 2, p. 380-387, 2021.

MORAES-FILHO, J. P. P. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Archives of Gastroenterology*, v. 49, n. 4, p. 296-301, 2012.

OGAWA, M. et al. The early therapeutic response at 2 weeks is a crucial predictor of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Esophagus*, v. 18, n. 2, p. 398-406, 2021.

OKUYAMA, M. et al. Factors Associated with Potassium-Competitive Acid Blocker Non-Response in Patients with Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion*, v. 95, n. 4, p. 281-287, 2017.

PLEYER, C. et al. Overdiagnosis of gastro-esophageal reflux disease and underdiagnosis of functional dyspepsia in a USA community. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 26, n. 8, p. 1163-1171, 2014.

RIBOLSI, M. et al. Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 48, n. 10, p. 1074-1081, 2018.

ROHOF, W. O. et al. Increased proximal reflux in a hypersensitive esophagus might explain symptoms resistant to proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 12, n. 10, p. 1647-1655, 2014.

SIFRIM, D.; ZERBIB, F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*, v. 61, n. 9, p. 1340-1354, 2012.

SPECHLER, S. J. et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 16, p. 1513-1523, 2019.

WEIJENBORG, P. W. et al. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 13, n. 2, p. 251-259, 2015.