

A DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE) E SEUS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

GASTROESOPHAGEAL REFLEX DISEASE (GERD) AND ITS PHYSIOPATHOLOGICAL MECHANISMS

GABRIELA FARAH COSTA¹, DANIELA AREDES DIAS², TAYNARA CAROLINE DINIZ¹, JOSEPH GUALBERTO BICALHO¹, ALYNE MARTINS DELFIM¹, ANDRE FRANÇA FONTES CAL¹, BARBARA CANDIDA ALVES PEREIRA DE ARRUDA¹, AMANDA ROSSI PONCIO VITA¹, LORENA BRETAS STELZER TAVARES¹, DOMINGOS SAVIO GUIMARÃES¹, MAGNO FREIRE DE SOUZA¹, LISSA CARVALHO WERNEQUE¹, GESSIKA CARDOSO SOUZA², RAYANE MELO VILARINO VITORIA², LUANA DE ALMEIDA ALBINO GONÇALVES³, ANNA CLAUDIA SABINO DOS SANTOS³, JULIANNA VAZ DA SILVA³, ANA RITA DE OLIVEIRA PASSOS^{3*}

1. Acadêmico do curso de graduação de Medicina do IMES; 2. Acadêmico do curso de graduação de Biomedicina da Faculdade Única 3. Médico Clínico Geral.

* Rua Alfenas, 400, apto 94, Torre 2, Jardim Mariana, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. CEP: 78040-600. anaritaoliveirapassos@gmail.com.br (rever endereço eletrônico, eis que as mensagens retornam)

Recebido em 19/09/2019. Aceito para publicação em 08/11/2019

RESUMO

Introdução: A Doença do refluxo Gastroesofágico é uma das doenças gastrointestinais mais prevalentes. Presente em aproximadamente 15% dos adultos no mundo. **Objetivo:** Na literatura atual, revisar sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na doença do refluxo gastroesofágico. **Métodos:** Pesquisa bibliográfica envolvendo trabalhos publicados preferencialmente nos últimos cinco anos, escritos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. **Conclusão:** A fisiopatologia da doença do refluxo gastroesofágico é multifatorial, sendo causada principalmente pela relação inadequada entre os fatores de proteção e agressão à mucosa esofágica. O equilíbrio entre exposição ao ácido proveniente da cavidade gástrica, resistência epitelial e sensibilidade visceral é delicado e pode ser alterado por fatores anatômicos e fisiológicos. Dessa forma, é possível concluir que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Doença do Refluxo Gastroesofágico, são diversos, e podem atuar isoladamente ou de forma conjunta. Entretanto ainda há fatores a serem elucidados e a melhor compreensão desses é fundamental para o desenvolvimento de terapias mais eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: Refluxo Gastroesofágico; Fisiopatologia; Mucosa esofágica.

ABSTRACT

Introduction: Gastroesophageal reflux disease is one of the most prevalent gastrointestinal diseases. Present in approximately 15% of adults worldwide. **Objective:** In current literature, review on the pathophysiological mechanisms involved in gastroesophageal reflux disease. **Methods:** Bibliographical research involving works published preferably in the last five years, written in the English, Spanish and Portuguese languages. **Conclusion:** The pathophysiology of gastroesophageal reflux disease is multifactorial, mainly due to the inadequate relation between the protective factors and aggression to the esophageal mucosa. The balance between exposure to acid from the gastric cavity, epithelial resistance and visceral sensitivity is

delicate and can be altered by anatomical and physiological factors. Thus, it is possible to conclude that the pathophysiological mechanisms involved in Gastroesophageal Reflux Disease are diverse, and may act alone or in combination. However, there are still factors to be elucidated and a better understanding of these is fundamental for the development of more effective therapies.

KEYWORDS: Gastroesophageal reflux; Physiopathology; Esophageal Mucosa.

1. INTRODUÇÃO

A Doença do refluxo Gastroesofágico é uma das doenças gastrointestinais mais prevalentes. Presente em aproximadamente 15% dos adultos no mundo, é uma patologia comum principalmente nos países ocidentais. Afeta aproximadamente 18 a 27% dos norte-americanos, 8 a 25% dos europeus e 2 a 7% dos asiáticos orientais^{1,2,3,4,5}.

São descritos como fatores relacionados à doença, a obesidade, baixo nível educacional, baixo status socioeconômico, fatores genéticos e tabagismo entre outros¹.

Apresenta impacto importante na qualidade de vida dos pacientes e gera gastos elevados para a saúde. Nos Estados Unidos, os custos implicados no diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico podem chegar a 10 bilhões de dólares por ano. Além disso, pode comprometer sono, produtividade no trabalho, vida social e bem-estar físico e mental das pessoas acometidas^{1,2,3,5}.

É definida pelo Consenso Brasileiro de Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) como uma afecção crônica causada pelo fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, gerando diversos sintomas e/ou sinais esofagianos e/ou extra esofagianos, podendo estar associado ou não à lesões teciduais. Algum grau de

refluxo é fisiológico, sendo que a DRGE requer um aumento da exposição esofágica ao ácido ou um limiar reduzido para dano tecidual⁶.

É habitualmente classificada em forma erosiva quando há evidência de erosões à endoscopia e não erosiva quando o exame endoscópico é normal. A forma não erosiva representa a 50 a 70% de todos os pacientes com doença do refluxo gastroesofágico^{7,8,9}.

Embora muito frequente na prática clínica, a sua fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida e o entendimento dessa é essencial para o desenvolvimento de um tratamento individualizado e de maior eficácia^{1,3}.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica na literatura nacional e internacional, publicados preferencialmente nos últimos cinco anos, escritos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Os artigos foram obtidos nas bases de dados: SciELO - Scientific Electronic Library Online(<http://www.scielo.org>), PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Google Acadêmico e MEDLINE - Literatura Internacional em Ciências da Saúde.

Os descritores utilizados foram: Refluxo Gastroesofágico; Fisiopatologia; Gastroesophageal reflux; Physiopathology; Mucosa Esofágica; Esophageal Mucosa.

3. DESENVOLVIMENTO

Segundo os critérios mais recentes o diagnóstico da DRGE pode ser estabelecido na presença de esofagite erosiva graus C e D de Los Angeles, estenose péptica ou esôfago de Barrett. O tempo de exposição ácida (pH inferior a 4) superior a 6% na pHmetria esofagiana de 24 horas é evidência indiscutível de DRGE enquanto se inferior a 4% é definitivamente normal⁴.

A fisiopatologia da doença do refluxo gastroesofágico é multifatorial e de forma simples está relacionada ao desequilíbrio entre mecanismos de proteção e agressão à mucosa esofágica. Diversas estruturas formam, do ponto de vista anatômico, a barreira anti-refluxo que é constituída pelo esfíncter esofágico inferior, esôfago abdominal, crura diafragmática, ângulo de His, válvula de Gubaroff e ligamento frenoesofágico. Mecanismos de proteção adicionais como a motilidade esofágica, a produção adequada de saliva e a integridade do epitélio auxiliam na defesa da mucosa esofagiana e protegem contra o surgimento de dano tecidual^{3,7,8}.

O equilíbrio entre exposição ao ácido proveniente da cavidade gástrica, resistência epitelial e sensibilidade visceral é delicado e pode ser alterado por fatores anatômicos e fisiológicos. Uma vez que tais fatores são modificados de modo isolado ou conjuntamente há a possibilidade de surgimento da DRGE⁴.

A proteção epitelial pode ser dividida em fatores pré-epiteliais, epiteliais e pós-epiteliais. A defesa pré-

epitelial é representada pela pequena produção de muco pelo esôfago, mas principalmente pela capacidade de alcalinização da saliva que também possui agentes protetores como prostaglandinas E2 e fator de crescimento epidérmico. Já a epitelial impede ou dificulta que o íon hidrogênio, lesivo ao epitélio, se difunda pela mucosa devido à disposição das células configurada absolutamente justapostas umas às outras. O hidrogênio, uma vez no interior da célula, sofre o tamponamento com bicarbonato, proteínas e fosfato. Transportadores de íons de membrana atuam na intenção de remover o hidrogênio e impedir a lesão celular. A defesa pós-epitelial ocorre através da neutralização do ácido pelo bicarbonato oriundo do sangue capilar^{7,3,8}.

A barreira anti-refluxo é considerada a principal estrutura envolvida na fisiopatogenia da DRGE. Definida como sendo uma zona anatômica complexa formada por diversos componentes, como o esfíncter esofágico inferior, o diafragma crural extrínseco e as estruturas de suporte da válvula gastroesofágica. Quando os componentes de proteção são comprometidos, ocorrem os efeitos deletérios, sendo a gravidade do refluxo relacionada ao grau de comprometimento de cada estrutura que integra a barreira anti-refluxo. A sua função é mantida pela disposição arquitetural da válvula esofágica, que é sustentada pelo ligamento frenoesofágico e pelas fibras do fundo gástrico presentes na região da cárdia⁹.

Naturalmente, ocorre o retorno do conteúdo ácido gástrico para o esôfago gerado pela pressão abdominal positiva e torácica negativa. Como mecanismo anti-refluxo esse gradiente de pressão transdiafragmático é compensado por um complexo mecanismo valvar na junção esofagogastrica. O diafragma comprime a porção abdominal do esôfago através do hiato diafragmático que atua como um componente extrínseco do esfíncter esofágico inferior. A porção abdominal do esôfago sofre pressão positiva, o que gera colapso da parede esofágica, estreitamento do seu lúmen e impede o refluxo. Quanto mais extensa a porção intra-abdominal do esôfago melhor será o impedimento do refluxo gastroesofágico³.

O ângulo de His é um ângulo agudo formado entre o esôfago e o fundo gástrico o que torna o fundo gástrico – porção onde é armazenado o alimento – mais distante do esôfago. O ligamento frenoesofágico é fibroelástico e é formado pela continuação da fáscia transversal oriunda do diafragma. Ele envolve o esôfago reverberando a pressão abdominal positiva o que impede ou dificulta o refluxo. As válvulas de Gubaroff funcionam como um coxim do esôfago distal ao nível da junção esofagogastrica³.

O esfíncter esofágico inferior (EEI), a principal estrutura da barreira anti-refluxo, é formado por um anel muscular circular de 2,5 a 4,5 cm de comprimento que obedece ao controle colinérgico. O EEI permite a passagem coordenada de alimentos para o estômago e a ventilação do gás após as refeições, além de prevenir o refluxo gastroesofágico. É mantido em contração

constante, principalmente devido à atividade miogênica extrínseca e seu tônus de repouso é afetado por vários fatores neurais e hormonais respondendo de forma variável à estímulos fisiológicos, drogas entre outros fatores^{3,7,8}.

A maioria dos pacientes (~60%) com DRGE apresenta o funcionamento inadequado do esfíncter esofágico inferior. Um dos principais mecanismos envolvidos na patogenia da doença do refluxo gastroesofágico é o relaxamento transitório inadequado do esfíncter esofágico inferior que tem como características o fato de ocorrer em resposta à distensão gástrica, ter duração de dez a sessenta segundos, ser associado à inibição crural e não ter relação com a deglutição. Como consequência se observa queda abrupta da pressão ao nível do esfíncter esofágico inferior permitindo o refluxo gastroesofágico^{3,8,10}.

Uma vez que o ácido clorídrico entra em contato com a mucosa esofágica ondas peristálticas são deflagradas de forma reflexa com o intuito de promover o clareamento do ácido e reduzir o tempo de contato e o volume de ácido que permanece em contato com a mucosa esofágica. Portanto, pacientes com comprometimento da atividade motora do esôfago tipicamente apresentam formas mais graves de DRGE por falha desse mecanismo protetor⁹.

Outro mecanismo de proteção é a secreção salivar que é rica em bicarbonato e atua tamponando e neutralizando o ácido que retorna em direção ao esôfago⁹.

O *Helicobacter pylori* é fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico, linfoma primário de células B do estômago e doença ulcerosa péptica. Um possível papel do *H. pylori* na patogênese da DRGE tem sido sugerido em um número crescente de estudos. No entanto, essa relação ainda é considerada complexa¹¹.

Alguns estudos têm sugerido que cepas de *H. pylori* Cag A positivas podem ser particularmente protetoras contra o desenvolvimento de esofagite intensa, esôfago de Barrett e adenocarcinoma esofágico. É provável que a gastrite crônica do tipo atrófica predominante no corpo associada à essas cepas reduza a massa de células parietais, produtoras de ácido clorídrico, e diminua a secreção ácida funcionando como um agente antissecretório biológico¹¹.

Recentemente, alterações genéticas que contribuem para a doença do refluxo gastroesofágico tem sido identificadas. A síntese de citocinas pró-inflamatórias interleucina 1 beta e IL-1RN (gene que codifica para uma molécula não sinalizadora antagonista do receptor IL-1; IL-1B-511*T/IL-1RN*1) combinada com a infecção pelo *Helicobacter pylori*, parece ter efeito protetor contra a Doença do Refluxo Gastroesofágico¹⁰.

O suco gástrico composto por ácido clorídrico, bile e enzimas digestivas, pode danificar o epitélio esofágico na ausência de mecanismos protetores adequados e competentes. Estudos demonstram que a secreção ácida anormal não é o principal mecanismo de lesão, tendo em vista que a secreção de ácido clorídrico

é semelhante em indivíduos com e sem DRGE^{11,12}. A pepsina, mesmo em pequenas quantidades, pode contribuir para a lesão da mucosa, embora tipicamente seja inativada em pH de 4,5 a 7,0. Os ácidos biliares também podem alterar a integridade da barreira da mucosa através do comprometimento estrutural da membrana celular⁹.

Recentemente, foi descrita a *pocket gastric acid* (bolsa de ácido gástrico). Em condições normais, essa bolsa é uma camada de suco gástrico localizada acima do bolo alimentar ingerido e logo abaixo da junção esofagogastrica. Tem sido relacionada a maior gravidade da Doença do Refluxo Gastroesofágico sobretudo na presença de hérnia de hiato que rompe a barreira anti-refluxo⁹.

A intensidade e o volume de ácido refluído parecem estar associados a formas mais graves de DRGE. A presença do ácido clorídrico induz a produção de IL-8 e PAF (*platelet activating factor*) pela mucosa que ocasiona migração de leucócitos. Em pacientes com DRGE, a IL-8 é expressa na mucosa e tem a capacidade de recrutamento e atração de neutrófilos. Níveis aumentados de IL-8 estão relacionados à intensidade do dano histológico e endoscópico^{1,3}.

Esse processo inflamatório pode sensibilizar nociceptores provocando sintomas (hipersensibilidade) e dismotilidade o que pode justificar o surgimento de manifestações clínicas da DRGE na ausência de lesão da mucosa. Entretanto, ainda não é bastante claro a relação entre hipersensibilidade e inflamação esofágica^{1,3}.

Alterações na sensibilidade esofágica são determinantes na geração de sintomas durante os episódios de refluxo. Vários estudos identificaram grupos de pacientes com exposição ácida normal, mas com sintomas típicos da DRGE que são atualmente categorizados como tendo esôfago hipersensível. Por outro lado, estudos usando a perfusão de ácido no esôfago e a distensão por balão relataram diminuição da sensibilidade a esses estímulos em pacientes com esôfago de Barrett o que poderia justificar a menor percepção de sintomas nesses pacientes⁹.

A sensibilidade esofágica é determinada pela magnitude da ativação dos receptores sensitivos no trato gastrointestinal e pelo seu processamento no sistema nervoso central que pode levar à amplificação ou supressão do sinal aferente transmitido para áreas corticais envolvidas na percepção. Embora não diretamente relacionada ao dano tecidual a hipersensibilidade esofágica parece ser mecanismo fundamental na geração e percepção dos sintomas⁹.

A gastrite predominante de antro associada ao HP tipicamente incrementa a secreção de ácido devido a alterações na inibição do feedback negativo via interferência sobre as células D produtoras de somatostatina. Sabidamente, somente essas alterações, na maioria das vezes, é insuficiente para gerar DRGE⁹.

A ciclooxigenase-2 (COX-2; enzima biossíntese de prostaglandinas), IL10 (citocina anti-inflamatória), ciclina D1 (CCND1), glutatona-S-transferase

(principalmente GSTP1*b) e genes de reparo do DNA (XRCC, hMLH1) foram associados a um alto risco da doença. Além de que o genótipo variante homozigoto G/G do fator de crescimento epidérmico (A61G) e o polimorfismo genético (C825T) de GNB (proteína G) também tem sido descrito como contribuintes para o risco elevado dessas condições¹⁰.

Inúmeros fatores podem ocasionar a ruptura do tênue equilíbrio entre o mecanismo valvular e o gradiente de pressão transdiafragmático. Entre esses, destacam-se a hérnia de hiato, a dismotilidade esofágica, o aumento da pressão intra-abdominal secundário a obesidade^{3,7,8}.

As hérnias hiatais estão associadas a graus mais severos de esofagite e ao esôfago de Barrett possivelmente em decorrência da maior exposição mucosa ao refluxato. Pacientes com hérnia de hiato também aparentam ter relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior mais frequentes e prolongados. Nesses pacientes, tem sido observado a formação de uma bolsa de ácido gástrico pós-prandial localizada no fundo gástrico que foge ao tamponamento realizado pelos alimentos e atua como um reservatório de ácido propiciando e intensificando o refluxo gastroesofágico³.

A dismotilidade é encontrada em quase metade dos pacientes com DRGE e pode ser causa ou consequência da mesma¹³. A depuração esofágica depende da motilidade esofágica eficaz para promover a eliminação, clareamento do ácido que chega ao esôfago. As principais anormalidades da motilidade que podem contribuir para a fisiopatogenia da DRGE são a hipotensão do esfíncter esofágico inferior, o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior e a ineficácia da motilidade esofágica^{3,13}.

A pressão intra-abdominal pode exceder a pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior, sendo a obesidade o principal fator envolvido. O aumento de um ponto no índice de massa corporal (IMC) aumenta a pressão intra-abdominal em cerca de 10%. O esvaziamento gástrico retardado também pode ser responsável por um aumento na pressão intragástrica³.

4. CONCLUSÃO

A fisiopatologia da doença do refluxo gastroesofágico é multifatorial, sendo causada principalmente pela quebra do equilíbrio entre fatores de proteção e agressão à mucosa esofágica. O desequilíbrio entre o mecanismo valvular (barreira anti-refluxo) e o gradiente de pressão transdiafragmático é parte fundamental da fisiopatogenia da DRGE. Recentemente, mecanismos de sensibilização esofágica e fatores genéticos tem merecido atenção. Entretanto, ainda é necessária uma maior compreensão de todos esses mecanismos para que tratamentos mais eficazes sejam desenvolvidos.

REFERÊNCIAS

- [1] Câmara ACA. Relação entre o helicobacter pylori e o refluxo gastroesofágico: perspectiva em ORL. [Dissertação] Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa; 2017.
- [2] Freitas ACT, et al. Efeito do índice de massa corporal no tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico. Revista Médica da UFPR 2017; 4(3):117-22.
- [3] Menezes MA, Herbella FAM. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. World journal of surgery 2017; 41(7):1666-71.
- [4] Henry MACA. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo) 2014; 27(3):210-5.
- [5] Wilkinson J, Wade A, Thomas SJ et al. Randomized clinical trial: a double-blind, placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) chewable tablets in patients with gastro-oesophageal reflux disease. European journal of gastroenterology & hepatology 2019; 31(1):86-93.
- [6] Oliveira DV. Refluxo Gastroesofágico. Telessaúde Mato Grosso: 2017. [acesso 09 mai 2019] Disponível em: <http://www.telessaude.mt.gov.br/Arquivo/Download/2152>.
- [7] Fraga PL, Martins FSC. Doença do Refluxo Gastroesofágico: uma revisão de literatura. Cadernos UniFOA 2012; 7(18):93-9.
- [8] Parron R, Tiyo R, Arantes VP. Tratamento farmacológico para doença do refluxo gastroesofágico DRGE: uma revisão de literatura. REVISTA UNINGÁ REVIEW 2018; 29(3).
- [9] Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease, Gastroenterology 2017; 154(2):277-88.
- [10] Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, et al. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. World journal of clinical cases 2018; 6(8):176.
- [11] Roberts NB. human pepsins—their multiplicity, function and role in reflux disease. Alimentary pharmacology & therapeutics 2006; 24:2-9.
- [12] Tack J. the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Alimentary pharmacology & therapeutics 2006; 24:10-16.
- [13] Martinucci I, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics 2014; 5(2):86.