U.PORTO

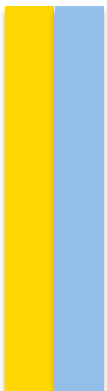
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

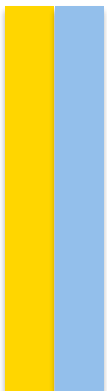
Doença do refluxo gastroesofágico refratária

Diana Beatriz da Silva Costa

M

2026





Doença do refluxo gastroesofágico refratária

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Diana Beatriz da Silva Costa

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: dianabeatriz2150@hotmail.com

Orientador: Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Professor Catedrático, convidado, com Agregação, do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Assistente hospitalar graduado sénior de gastrenterologia, na Unidade Local de Saúde Santo António

Coorientadora: Dra. Ana Luísa Freitas Gonçalves

Médica Interna de Formação Específica de gastrenterologia, na Unidade Local de Saúde Santo António

Porto, abril de 2026

Declaração de integridade

Estudante:

Assinado por: Diana Beatriz da Silva Costa
Num. de Identificação: BI30883982
Data: 28-04-2026 16:36:56 +01:00

CHAVE MÓVEL

(Diana Beatriz da Silva Costa)

Orientador:

Assinado por: **FERNANDO MANUEL DE CASTRO POÇAS**
Num. de Identificação: 07379565
Data: 2026.04.30 12:03:29+01'00'

(Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças)

Coorientadora:

Assinado por: **Ana Luísa Freitas Gonçalves**
Num. de Identificação: 15283863
Data: 2026.04.29 09:19:08+01'00'

CHAVE MÓVEL

(Ana Luísa Freitas Gonçalves)

Porto, abril de 2026

Dedicatória

Aos meus pais, por tornarem possível este percurso. Por todos os esforços, apoio incondicional e presença. Por cada palavra e gesto de incentivo nos momentos mais desafiantes. Por serem um exemplo diário de resiliência e superação. Por tudo.

Ao João, pela presença e suporte constantes desde o primeiro ao último dia deste percurso. Pela compreensão e por cada palavra. Por acreditar e por me fazer acreditar. Por ter tornado este percurso mais leve e pelas memórias que guardo.

À Ju, pela amizade desde que tenho memória. Pelo reconforto e aconchego, mesmo a quilómetros de distância. Pelas horas de estudo juntas e pelas horas de conversa sem fim. Pelos risos e pelos choros. Por todas as bonitas lembranças, que ficarão para sempre.

Ao meu irmão, pelo apoio, orgulho e disponibilidade. Pelas centenas de horas de viagens para o Porto e por todas as conversas e histórias que guardo.

Aos meus amigos da faculdade, Bia, Carolina Miranda, Ana Marta, Bruna, Laura, Carolina Ferreira e Cláudio, pelos desafios que enfrentamos juntos. Por cada riso e por cada lágrima. Por cada desentendimento e por cada entendimento. Por terem feito deste percurso uma memória que deixará eterna saudade. Por nos tornarmos médicos juntos.

A toda a minha família e amigos que, de algum modo, contribuíram para o que sou hoje e para tudo o que alcancei.

Porto, abril de 2026

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Fernando de Castro Poças, por ser uma referência de profissionalismo e excelência, pelo acompanhamento, disponibilidade e exigência na elaboração da minha dissertação.

À Dra. Luísa Gonçalves, por toda a disponibilidade, por cada palavra de incentivo, por toda a ajuda e tempo investido na concretização da minha dissertação.

Resumo

Introdução: A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma patologia crónica prevalente, sobretudo associada ao estilo de vida ocidental e à obesidade. Apesar da eficácia relatada dos inibidores da bomba de protões (IBP), cerca de 30% dos doentes apresentam uma resposta subótima à terapêutica, integrando-se na conceptualização de DRGE refratária (DRGEr). Apesar da definição da DRGEr não ser unânime, esta pode ser definida pela persistência de sintomas após 8 semanas de terapêutica otimizada com IBP, representando atualmente um desafio diagnóstico e terapêutico.

Objetivos: A presente revisão narrativa visa uma análise abrangente sobre a DRGEr, explorando a sua definição, fisiopatologia e mecanismos de refratariedade, marcha diagnóstica e as diversas opções terapêuticas disponíveis.

Metodologia: Pesquisa de artigos originais e revisões bibliográficas indexados na base de dados eletrónica PubMed, UpToDate e de outros documentos emitidos por sociedades e entidades científicas, utilizando as palavras-chave abaixo mencionadas, separadamente e em combinação. Foram incluídos qualquer tipo de artigos, na língua inglesa, sem qualquer restrição relativamente ao ano de publicação. Os artigos foram selecionados pela relevância do resumo, rigor científico e atualidade, dando preferência aos estudos mais recentes. Além disso, as referências bibliográficas presentes em alguns dos artigos selecionados foram também incluídas.

Desenvolvimento: A fisiopatologia da DRGEr é multifatorial, destacando-se como mecanismos de refratariedade a má adesão terapêutica (até 54% dos casos), polimorfismos genéticos da CYP2C19, refluxo não ácido ou ácido residual, a sobreposição com distúrbios da interação cérebro-intestino, defeitos na barreira antirrefluxo, *clearance* esofágica ineficaz, hipersensibilidade esofágica e o erro no diagnóstico. O recurso a meios complementares de diagnóstico ocorre sobretudo numa fase ulterior, após otimização da terapêutica médica e medidas comportamentais, nomeadamente com recurso a pH-impedanciometria, manometria esofágica de alta resolução (MAR) e endoscopia digestiva alta (EDA).

Discussão: A abordagem terapêutica da DRGEr deve ser individualizada. Inicialmente, foca-se na otimização da supressão ácida (fracionamento/duplicação da dose, troca de IBP ou recurso a outras classes farmacológicas) e medidas comportamentais. Em casos selecionados, as terapêuticas endoscópicas (*Stretta*, gastrofundoplicatura endoscópica, mucosectomia antirrefluxo) surgem como alternativas minimamente invasivas. A fundoplicatura de *Nissen* constitui o tratamento *goldstandard* da DRGEr, embora exija uma seleção rigorosa e criteriosa dos doentes. Conclui-se que

a gestão da DRGEr exige uma transição do tratamento empírico para uma medicina de precisão, integrando fenótipos clínicos e funcionais.

Palavras-chave: Doença do Refluxo Gastroesofágico; Refratariedade; Inibidores da Bomba de Protões; pH-impedanciometria; Endoscopia; Fundoplicatura; Terapêutica farmacológica; Tratamentos endoscópicos; Tratamentos cirúrgicos; Outcome terapêutico.

Abstract

Introduction: Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is a prevalent chronic pathology, primarily associated with Western lifestyles and obesity. Despite the efficacy of proton pump inhibitors (PPI), approximately 30% of patients exhibit a suboptimal response to therapy, falling within the conceptualization of refractory GERD (rGERD). Although a consensus definition for rGERD remains elusive, it is generally defined by the persistence of symptoms following 8 weeks of optimized PPI therapy, currently representing a significant diagnostic and therapeutic challenge.

Objectives: This narrative review aims to provide a comprehensive analysis of rGERD, exploring its definition, pathophysiology, mechanisms of refractoriness, diagnostic workup, and the array of therapeutic modalities.

Methodology: Search for original articles and literature reviews indexed in the electronic databases PubMed and UpToDate, as well as other documents issued by scientific societies and organizations, using the keywords mentioned below, both individually and in combination. All types of articles published in English were included, with no restrictions regarding year of publication. Articles were selected based on the relevance of their abstracts, scientific rigor, and recency, prioritizing the most recent studies. Additionally, cross-referencing was employed to identify further relevant studies from the bibliographies of the selected articles.

Development: The pathophysiology of rGERD is multifactorial. Key mechanisms of refractoriness include poor therapeutic adherence (up to 54% of cases), CYP2C19 genetic polymorphisms, non-acid or residual acid reflux, overlap with disorders of gut-brain interaction, antireflux barrier defects, ineffective esophageal clearance, visceral hypersensitivity, and diagnostic error. The use of complementary diagnostic tools occurs primarily at a later stage, following the optimization of medical therapy and behavioral measures, specifically utilizing pH-impedance monitoring, high-resolution esophageal manometry, and upper gastrointestinal endoscopy.

Discussion: The therapeutic approach to rGERD must be individualized. Initially, focus is placed on optimizing acid suppression (dose splitting/doubling, switching PPIs, or utilizing other pharmacological classes) and behavioral interventions. In selected cases, endoscopic therapies (Stretta, Transoral Incisionless Fundoplication, anti-reflux mucosectomy) emerge as minimally invasive alternatives. *Nissen* fundoplication surgery remains the goldstandard for patients with proven rGERD, provided that rigorous patient selection is performed. It is concluded that the management of rGERD requires a transition from empirical treatment toward precision medicine, integrating clinical and functional phenotypes.

Keywords: Gastroesophageal Reflux Disease; Refractoriness; Proton Pump Inhibitors; pH-impedance monitoring; Endoscopy; Fundoplication; Pharmacological therapy; Endoscopic treatments; Surgical treatments; Therapeutic outcome.

Lista de Abreviaturas

ARMA	*Anti-reflux mucosal ablation*
ARMS	*Anti-reflux mucosectomy*
ARMS-B	*Anti-reflux mucosectomy banding*
ARMS-C	*Cap-assisted anti-reflux mucosectomy*
ASGE	*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*
DES	Disseção Endoscópica da Submucosa
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
DRGE-E	Doença do Refluxo Gastroesofágico Erosiva
DRGE-NE	Doença do Refluxo Gastroesofágico Não Erosiva
DRGEr	Doença do Refluxo Gastroesofágico Refratária
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EEI	Esfíncter Esofágico Inferior
EndoFLIP	*Endoluminal Functional Lumen Imaging Probe*
IBP	Inibidores da Bomba de Protões
JEG	Junção esofagogástrica
LA	Los Angeles
MAR	Manometria de Alta Resolução
MASE	*Mucosal Ablation and Suturing at the Esophagogastric junction*
MI	Metabolizador Intermédio
ML	Metabolizador Lento
MR	Metabolizador Rápido

MSA	*Magnetic Sphincter Augmentation*
MUSE	*Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler*
NAB	*Nocturnal Acid Breakthrough*
P-CAB	*Potassium-Competitive Acid Blockers*
PECC	*Peroral Endoscopic Cardial Constriction*
RAP	*Resection and Plication*
REE	Refluxo Extraesofágico
REM	Resseção Endoscópica da Mucosa
SAGES	*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*
TEA	Tempo de exposição ácida
TIF	*Transoral Incisionless Fundoplication*
cTIF	*Concomitant Transoral Incisionless Fundoplication*

Índice

Agradecimentos i
Resumo ii
Abstract iv
Lista de Abreviaturas vi
Lista de Tabelas ix
Lista de Figuras ix
Introdução 1
Metodologia 4
Mecanismos de refratariedade 5
Adesão terapêutica inadequada 5
Metabolismo acelerado dos IBP 5
Refluxo ácido e não ácido residual 6
Fenótipos funcionais e distúrbios da interação cérebro- intestino 7
Distúrbios motores e anatómicos 8
Diagnóstico 9
Avaliação diagnóstica adicional 9
Complicações da DRGE 17
Complicações esofágicas 17
Tratamento 18
Tratamento Médico 19
Tratamento Farmacológico 20
Problemática do uso de IBP a longo prazo 25
Tratamento Endoscópico 26
Tratamento Cirúrgico 29
Discussão 32
Tabelas e figuras 34
Bibliografia 52

Lista de Tabelas

Tabela I Classificação de Los Angeles 34
Tabela II Critérios de Praga 35
Tabela III Inibidores da bomba de protões: dose padrão, dose dupla e baixa dose 36
Tabela IV Antagonistas dos recetores H2 na DRGE 36
Tabela V Score de DeMeester 37
Tabela VI Resultados clínicos, eficácia técnica e eventos adversos das técnicas de resseção endoscópica da mucosa 38

Lista de Figuras

Figura 1 **Classificação LA grau A.** 42
Figura 2 **Classificação LA grau B.** 42
Figura 3 **Classificação LA grau C.** 43
Figura 4 **Classificação de LA grau D.** 43
Figura 5 **Imagem endoscópica de esófago de Barrett.** 44
Figura 6 **Mucosectomia antirrefluxo (ARMS).** 45
Figura 7 **Mucosectomia antirrefluxo com cap (ARMS-C).** 46
Figura 8 **Mucosectomia antirrefluxo com banda (ARMS-B).** 47
Figura 9 **Ablação mucosa antirrefluxo (ARMA).** 48
Figura 10 **Resseção e plicatura transmural (RAP).** 49
Figura 11 **Constrição do cárdia endoscópica peroral (PECC).** 50
Figura 12 **Ablação da mucosa com sutura da JEG (MASE)** num doente após bypass gástrico. 51

Introdução

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é conceptualizada como uma patologia crónica caracterizada pelo refluxo retrógrado de conteúdo gástrico para o esófago, resultando em sintomas incómodos frequentes (duas ou mais vezes por semana) com impacto na qualidade de vida, lesões da mucosa esofágica e/ou complicações estruturais[1-4]. Além do refluxo gástrico para o esófago, a Organização Mundial de Saúde inclui também na definição de DRGE o refluxo para a orofaringe e vias respiratórias[5]. A DRGE representa um dos diagnósticos mais prevalentes na prática clínica, apresentando uma incidência crescente desde o final da década de 1990, em paralelo com a adoção de estilos de vida ocidentais e a crescente prevalência da obesidade[2, 6, 7]. Estima-se que a prevalência geral de DRGE na Europa varie entre 8,8% e 25,9%[8].

A definição de DRGE refratária (DRGEr) permanece controversa e não foi ainda universalmente estabelecida[9]. O mais recente consenso da *European and American Societies of Neurogastroenterology & Motility (ESNM/ANMS)* definiu DRGEr como a persistência de sintomas, em pacientes com evidência objetiva prévia de DRGE (nomeadamente, esofagite erosiva, estenose péptica, esófago de Barrett de segmento longo ou exposição esofágica patológica ao ácido na monitorização de pH realizada sem instituição terapêutica) apesar da terapêutica otimizada com IBP durante pelo menos 8 semanas[9]. Há, no entanto, controvérsia quanto à posologia e duração do tratamento com IBP para a definição de DRGEr. Enquanto algumas fontes classificam como refratários os doentes com resposta incompleta a uma dose diária de IBP, a *American Gastroenterological Association* estipula que essa definição apenas é aplicável após o insucesso de duas tomas diárias de IBP, decorridas 8 semanas de tratamento[3, 10]. Contudo, outros autores definem DRGEr como a persistência de sintomas sob dose dupla de IBP durante, pelo menos, 12 semanas[11]. Recentemente, a definição foi alargada para incluir também doentes com insucesso terapêutico após 4 a 8 semanas de tratamento com bloqueadores da secreção ácida por competição com potássio (em inglês, *Potassium-Competitive Acid Blockers, P-CAB*)[2].

Fenotipicamente, a doença classifica-se em erosiva (DRGE-E), com alterações endoscópicas visíveis, e não erosiva (DRGE-NE), onde a EDA é normal, apesar do refluxo ácido patológico documentado na monitorização de pH esofágico em ambulatório[3]. As complicações associadas à DRGE incluem esofagite de refluxo, estenose péptica e esófago de Barrett, uma condição pré-maligna com possível progressão para adenocarcinoma do esófago[1, 4, 12, 13].

A literatura distingue os sintomas da DRGE em típicos (ou clássicos) e atípicos[1, 12]. Os sintomas típicos da DRGE incluem pirose e regurgitação, tendo, aproximadamente, 70% de sensibilidade e

especificidade para DRGE objetiva[14]. A pirose e regurgitação são considerados sintomas cardinais da doença e, quando ocorrem em associação, apresentam elevado valor preditivo positivo para o diagnóstico[1, 3]. Os sintomas atípicos incluem tanto manifestações esofágicas (como disfagia, odinofagia, hipersalivação e, mais raramente, náuseas), como manifestações extraesofágicas, integradas no conceito de refluxo extraesofágico (REE)[1, 12]. Os sintomas extraesofágicos associados ao REE abrangem manifestações respiratórias, otorrinolaringológicas e dentárias, incluindo: tosse crónica, rouquidão, pigarreio, sensação de globo faríngeo, disfonia, asma, laringite, faringite, fibrose pulmonar, erosões ou cáries dentárias, halitose, sinusite, otite média recorrente, drenagem pós-nasal e perturbações do sono[1, 2, 15]. Pese embora, a presença destes sintomas não é por si só diagnóstica, uma vez que possuem baixa sensibilidade e especificidade, sendo essencial a exclusão de outras etiologias[1].

Em indivíduos com sintomas típicos de pirose e/ou regurgitação, o diagnóstico de DRGE é predominantemente estabelecido com base na sintomatologia[2, 12]. Nestas circunstâncias, a abordagem diagnóstica inicial pode incluir a realização de um teste terapêutico com IBP, consistindo num ensaio empírico de oito semanas, com administração diária de IBP previamente à primeira refeição[1]. Nos doentes com controlo sintomático completo após o tratamento recomenda-se o desmame gradual da terapêutica farmacológica[1, 2].

Nos doentes que apresentam manifestações extraesofágicas concomitantes com sintomas típicos, pode considerar-se a realização de um ensaio terapêutico com IBP em dose dupla, por um período de 8 a 12 semanas, previamente à investigação complementar[1]. Inversamente, na presença de manifestações extraesofágicas sem sintomas típicos, a evidência recomenda a realização de testes de monitorização de pH em ambulatório em detrimento de um ensaio empírico com IBP[1].

A investigação diagnóstica adicional torna-se mandatória perante sintomas refratários, manifestações atípicas ou a presença de sinais de alarme[1, 13]. Estes últimos compreendem: dispepsia de início recente em indivíduos com idade ≥50 anos, hemorragia gastrointestinal (hematemeses, melenas, hematoquézias ou sangue oculto nas fezes), anemia ferropénica, anorexia, perda ponderal inexplicada >5%, disfagia, odinofagia, vómitos persistentes (7-10 dias) e história familiar de neoplasia gastrointestinal em familiar de primeiro grau[12, 16]. Ademais, a Organização Mundial de Saúde considera ainda como sinais de alarme a pneumonia aspirativa, disfonia, dor persistente, linfadenopatia, tumefação epigástrica e sintomas atípicos *de novo* entre os 45-55 anos[5].

De uma forma abrangente, a DRGE decorre do desequilíbrio entre fatores agressivos — designadamente os episódios de refluxo, acidez do refluxo e hipersensibilidade esofágica — e

fatores protetores, nomeadamente a *clearance* esofágica, a integridade anatómica e funcional da barreira antirrefluxo e a resistência da mucosa esofágica[17].

A competência da barreira antirrefluxo (composta pelo esfíncter esofágico inferior (EEI), diafragma crural e ângulo de His) é frequentemente comprometida pela hipotonia do Esfíncter Esofágico Inferior (EEI) ou pela presença de hérnia do hiato, fatores potenciados pelo envelhecimento e pela obesidade[7, 9, 17]. Em junções gastroesofágicas anatomicamente preservadas, os relaxamentos transitórios do EEI constituem o principal mecanismo de refluxo, responsáveis por até 90% dos episódios[18]. Importa salientar que a esofagite não resulta apenas da agressão cáustica direta do ácido e pepsina, mas também de uma resposta inflamatória complexa mediada por citocinas[17]. Adicionalmente, a ineficácia da *clearance* esofágica (por alterações na peristalse ou salivação) e o atraso do esvaziamento gástrico prolongam o contacto do epitélio esofágico com o refluxo ácido, contribuindo para a fisiopatologia da DRGE[7, 17]. Neste contexto fisiopatológico, a obesidade assume-se como fator de risco *major* para a ocorrência de refluxo gastroesofágico, por aumentar a pressão intrabdominal[1, 9, 17]. Ademais, fatores hormonais (como ocorrem na gravidez), fatores dietéticos (gordura, chocolate, cafeína, hortelã-pimenta), tabagismo e fármacos (nitratos, bloqueadores de cálcio, agonistas GLP-1), ao reduzirem o tónus do EEI ou ao retardarem o esvaziamento gástrico, constituem também elementos predisponentes à ocorrência de refluxo ácido para o esófago[9, 17, 19]. No que concerne aos episódios de refluxo não ácido, a hipersensibilidade esofágica é determinante na amplificação da perceção sintomática destes doentes[7, 9].

A presente revisão narrativa visa explanar os complexos mecanismos de refratariedade e a abordagem diagnóstica fundamental na DRGEr. Ademais, pretende-se igualmente explorar as diversas opções terapêuticas — desde a otimização farmacológica até às intervenções endoscópicas e cirúrgicas —, preconizando a transição para uma medicina de precisão adaptada aos fenótipos clínicos e funcionais de cada doente.

Metodologia

A presente dissertação consiste numa revisão narrativa da literatura, de natureza qualitativa e descritiva, com enfoque nos mecanismos de refratariedade, no diagnóstico e tratamento da DRGEr.

A recolha bibliográfica foi realizada através de uma pesquisa eletrónica de artigos originais e revisões bibliográficas indexados na base de dados eletrónica PubMed, UpToDate e de outros documentos emitidos por sociedades e entidades científicas, até fevereiro de 2026.

A pesquisa foi estruturada utilizando MeSH Terms e palavras-chave em inglês, que incluíram: “Refractory Gastroesophageal Reflux Disease”; “Gastroesophageal Reflux Disease”; “Gastroesophageal Reflux”; “Gastroesophageal Reflux/diagnosis”; “Gastroesophageal Reflux/diagnostic imaging”; “Esophageal pH Monitoring”; “Manometry”; “Electric Impedance”; “Endoscopy”; “Treatment Failure”; “Proton Pump Inhibitors”; “Histamine H2 Antagonists”; “Drug therapy”; “Surgery”; “Antireflux surgery”; “Fundoplication”; “Endoscopic treatments”; “Treatment Outcome”; “Gastroesophageal Reflux/complications”; “Barrett Esophagus”, “Laryngopharyngeal Reflux”; “Radiofrequency Ablation”. As palavras-chave anteriormente mencionadas foram utilizadas separadamente e em combinação para a seleção dos artigos.

Foram incluídos artigos na língua inglesa, sem qualquer restrição relativamente ao ano de publicação. Os artigos foram selecionados pela relevância do resumo e disponibilidade do artigo completo, rigor científico e atualidade, dando preferência aos estudos mais recentes, preferencialmente a partir de 2015. Além disso, as referências bibliográficas presentes em alguns dos artigos selecionados foram também incluídas. Com efeito, a bibliografia da presente dissertação inclui 44 artigos.

Mecanismos de refratariedade

A refratariedade na DRGE decorre de um conjunto heterogéneo de mecanismos, os quais podem estar relacionados com o refluxo esofágico propriamente dito, com fenótipos funcionais sobrepostos ou com outras condições que mimetizam a doença[2, 13, 20].

A compreensão destes mecanismos é essencial para a definição de estratégias terapêuticas individualizadas e para evitar a persistência de sintomas atribuídos incorretamente à DRGE[1, 20].

Adesão terapêutica inadequada

A má adesão à terapêutica com IBP figura-se um dos determinantes primordiais da refratariedade da DRGE. Estima-se que até 54% dos doentes não cumprem rigorosamente o esquema posológico prescrito, seja por incumprimento da posologia, administração irregular ou ingestão em horário inadequado[9].

A eficácia dos IBP está dependente da sua administração em jejum, 30 a 45 minutos antes da refeição, de modo a garantir a ativação das bombas de protões durante a secreção ácida, preferencialmente antes do pequeno-almoço e, em regimes de dose dupla, antes do jantar[9, 19, 20]. Neste âmbito, um estudo de 100 doentes com sintomas persistentes de DRGE demonstrou que apenas 8% dos doentes relataram a toma de IBP 30–60 minutos antes da refeição[11].

Entre os fatores que contribuem para a má adesão terapêutica destacam-se a sintomatologia ligeira ou intermitente, a ocorrência de efeitos adversos e a insuficiente literacia em saúde, nomeadamente, no que concerne às instruções de administração e à escassez de informação prestada pelo profissional de saúde no momento da prescrição[9].

Metabolismo acelerado dos IBP

Outro mecanismo de refratariedade amplamente reconhecido é o metabolismo acelerado dos IBP, determinado por polimorfismos genéticos do sistema enzimático do citocromo P450, nomeadamente da isoenzima CYP2C19[9, 20]. Mais comumente, distinguem-se três fenótipos principais:

- Metabolizador rápido (MR): homozigótico para alelos de função aumentada;

- Metabolizador intermédio (MI): heterozigótico, com um alelo de função aumentada e um alelo selvagem;
- Metabolizador lento (ML): homozigótico para alelos de função reduzida[9].

A prevalência do fenótipo de metabolizador rápido situa-se entre 60-70% na população caucasiana e entre 30–40% na população asiática, registando-se valores inferiores em indivíduos de ascendência africana. Uma meta-análise recente demonstrou taxas de resposta inferiores nos MR (52,2%) quando comparados com MI (56,7%) e ML (61,3%)[9].

Apesar disso, a maioria das sociedades não recomenda a realização de teste genético por rotina aos doentes com DRGEr, apoiando que a mudança empírica para um IBP independente do CYP2C19 seja mais custo-efetiva[10]. Apesar das evidências não sustentarem a superioridade de um IBP sobre outro, acredita-se que a substituição do fármaco poderá ser benéfica em doentes com resposta subótima[9]. Não obstante, as guidelines mais recentes (2025) da *American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)* sobre o diagnóstico e tratamento da DRGE recomendam a realização de teste genético de polimorfismos do CYP2C19 em doentes com resposta clínica subótima à terapêutica com IBP e, com isso, o ajuste da dose e a seleção do IBP em conformidade[6].

Refluxo ácido e não ácido residual

O refluxo ácido residual (pH < 4), que ocorre apesar do tratamento de supressão ácida, constitui uma causa adicional de sintomas persistentes. Este pode ocorrer pela existência do *acid pocket* ou secundariamente ao fenómeno *nocturnal acid breakthrough* (*NAB*). O *acid pocket* é um reservatório de ácido pós-prandial não tamponado ao nível da junção esofagogástrica (JEG), o qual pode ascender para o esófago independentemente da resposta aos IBP. Já o *NAB* define-se por um pH gástrico < 4 durante o período noturno por pelo menos uma hora em doentes sob IBP. Contudo, a relevância clínica desse último na DRGEr é reduzida, pois a supressão do *NAB* não demonstrou melhoria sintomática nos doentes com DRGE[11].

Importa ainda salientar que a refratariedade pode dever-se não apenas ao refluxo ácido, mas também a episódios de refluxo fracamente ácido (pH 4–7) ou não ácido/fracamente alcalino (pH >7), observados em 30 a 40% dos doentes com DRGEr[9]. Estes episódios são mais comuns durante a terapêutica supressora de ácido e raros em indivíduos saudáveis[3, 20].

O refluxo fracamente ácido (pH 4-7) é definido como um evento de refluxo no qual o pH esofágico decresce pelo menos uma unidade, mas não abaixo de quatro[11]. O refluxo fracamente

ácido é típico do período pós-prandial, e a presença de mais de 80 episódios diários, mesmo sob IBP em dose dupla, constitui evidência complementar de DRGE[20]. Os sintomas decorrentes do refluxo fracamente ácido parecem ser sobretudo secundários à distensão esofágica e hipersensibilidade da mucosa, em vez da acidez propriamente dita[9]. O refluxo fracamente ácido pode incluir ácidos biliares, os quais parecem favorecer a manifestação de sintomas de DRGE[11]. Ademais, o refluxo fracamente ácido pode conter pepsina, que embora apresente atividade máxima em pH 1,9–3,6, mantém ação proteolítica até pH 6 e compromete a reparação da mucosa a um pH<6,5[9]. Com efeito, a sua atividade induz hiperalgesia esofágica a estímulos químicos e mecânicos contribuindo para a refratariedade dos sintomas[9, 11].

O refluxo fracamente alcalino decorre, frequentemente, da presença de refluxo duoenogástrico, associado a hipotonia do piloro ou a antecedentes de gastrectomia, podendo conter bílis e bilirrubina[9, 11]. Os ácidos biliares e a bilirrubina exercem efeito citotóxico direto sobre a mucosa esofágica promovendo apoptose, dilatação dos espaços intercelulares e aumento da permeabilidade epitelial, contribuindo para a persistência dos sintomas da DRGE[9]. Num estudo com 65 doentes com sintomas refratários, 38% apresentaram exposição anormal à bílis isoladamente, e 26% evidenciaram exposição combinada ao ácido e bílis[20].

Fenótipos funcionais e distúrbios da interação cérebro- intestino

Para além dos mecanismos relacionados com o refluxo, muitos doentes com sintomas refratários apresentam síndromes funcionais sobrepostas, atualmente enquadradas como distúrbios da interação cérebro-intestino. Estes podem mimetizar ou coexistir com a DRGE, dificultando o diagnóstico diferencial[9, 20].

As condições mais frequentemente associadas incluem:

- Pirose funcional (até 63% dos casos)[20].
- Hipersensibilidade ao refluxo (13–36% dos casos)[20].
- Dispepsia funcional (até 41% dos casos)[20].

O consenso de Roma IV define pirose funcional como dor retrosternal em queimação, por pelo menos 3 meses, sem evidência de refluxo contínuo ou distúrbio de motilidade subjacente, que não é aliviada pela terapêutica antissecretora otimizada. Até 58% dos doentes com DRGE refratária enquadram-se nesta categoria[11].

A dispepsia funcional é definida, de acordo com os critérios de Roma IV, como a presença de um ou mais dos seguintes sintomas: plenitude pós-prandial, saciedade precoce, dor/queimação e ausência de doença estrutural que explique os sintomas (1-3 vezes por semana), nos últimos 3 meses, com início dos sintomas há pelo menos 6 meses e que impactem a vida diária. É um diagnóstico de exclusão[3].

A hipersensibilidade esofágica constitui o principal mecanismo subjacente a estes distúrbios, resultando da localização superficial das terminações nervosas sensitivas, espaços intercelulares dilatados e alterações periféricas e centrais do processamento nocicetivo[9, 20]. Este processamento é fortemente modulado por fatores psicossociais — nomeadamente ansiedade, depressão, hipervigilância e privação de sono — que influenciam a perceção dos sintomas e a resposta terapêutica[17, 20]. Num estudo que avaliou 70 doentes com sintomas refratários submetidos a pH-impedanciometria e testes psicométricos, a hipervigilância esofágica foi observada transversalmente a todos os fenótipos de DRGE[9]. Neste âmbito, doentes com DRGE-NE tendem a exibir maior hipersensibilidade e menor resposta aos IBP, do que aqueles com esofagite erosiva[3].

Entre outros distúrbios da interação cérebro-intestino, destacam-se a eructação supragástrica e a síndrome de ruminação, esta última caracterizada por regurgitação sem esforço do alimento recentemente ingerido, geralmente após as refeições. A ruminação é frequentemente confundida com DRGE ou vómitos, o que contribui para atrasos diagnósticos e abordagens terapêuticas ineficazes[20].

É importante salientar que os distúrbios esofágicos funcionais podem ser amplamente influenciados pelas comorbilidades psicológicas de cada doente. Efetivamente, a doença psiquiátrica pode comprometer a função motora esofágica ao afetar o sistema nervoso entérico. Além disso, alguns estudos sugerem que os sintomas de refluxo podem ser afetados pelo abuso de substâncias e psicofármacos. Ademais, a comorbilidade psicológica pode também afetar a perceção do sucesso do tratamento, contribuindo para a noção de refratariedade[11].

Distúrbios motores e anatómicos

Outros mecanismos de refratariedade incluem alterações motoras e estruturais do esófago e do estômago, como:

- peristalse ineficaz ou ausente;
- acalásia;

- gastroparésia;
- hérnia do hiato;
- alterações pós-cirúrgicas (por exemplo, após *sleeve* gástrico ou miotomia peroral);
- estenoses ou neoplasias esofágicas.

Estas condições comprometem a *clearance* esofágica e favorecem o refluxo, perpetuando os sintomas apesar da supressão ácida[20].

Em jeito de conclusão, a refratariedade na DRGE não deve ser interpretada como uma simples falha farmacológica, mas antes como a expressão de um conjunto multifatorial de mecanismos fisiopatológicos. A avaliação clínica e complementar deve permitir identificar, em cada doente, a contribuição relativa dos diferentes fatores — refluxo ácido, fracamente ácido ou biliar, fenótipos funcionais, distúrbios motores e determinantes psicossociais —, de modo a orientar uma abordagem diagnóstica e terapêutica personalizada.

Diagnóstico

Avaliação diagnóstica adicional

A avaliação diagnóstica adicional está indicada no caso de sintomas refratários, presença de sinais de alarme ou manifestações atípicas[1, 13].

Nos doentes com sintomas persistentes apesar da terapêutica com IBP, e com diagnóstico prévio de DRGE objetiva, recomenda-se a realização de exames complementares para distinguir entre: (1) DRGE persistente ou inadequadamente controlada, e (2) sintomas decorrentes de condições sobrepostas, nomeadamente hipersensibilidade ao refluxo ou pirose funcional[13].

A avaliação diagnóstica complementar pode incluir EDA, com eventual realização de biópsias esofágicas, MAR (com possíveis manobras provocatórias) e monitorização do pH esofágico em ambulatório — esta última passível de ser efetuada durante o tratamento com IBP para avaliar a persistência de refluxo ácido e não ácido[13]. Conforme o contexto clínico, podem ser considerados outros meios complementares de diagnóstico e serão discutidos em secções subsequentes desta revisão.

Endoscopia digestiva alta

A EDA constitui o exame de primeira linha na avaliação de doentes com suspeita de DRGE refratária à terapêutica com IBP ou *P-CAB*, bem como na presença de sinais de alarme, múltiplos fatores de risco para esófago de Barrett ou recidiva dos sintomas[12, 13, 19]. Importa salientar que a EDA não deve ser utilizada como método diagnóstico para confirmar DRGE, nem para estabelecer uma relação causal entre sintomas extraesofágicos e refluxo gastroesofágico[12, 15].

Em indivíduos com novos sinais de alarme, a EDA deve ser efetuada precocemente (dentro de uma a duas semanas), com realização de biópsias esofágicas quando clinicamente indicado, de modo a determinar a etiologia subjacente. Importa reforçar que nestes casos a EDA não deve ser adiada até à realização de um ensaio empírico com terapêutica antirrefluxo[20].

A EDA deve ser realizada com o objetivo de avaliar lesões ou complicações associadas à DRGE, tais como esofagite de refluxo, estenose péptica ou esófago de Barrett[1, 12, 13]. A presença de achados típicos de esofagite de refluxo, tais como eritema, erosões, ulceração, estenoses pépticas e esófago de Barrett, apresenta uma especificidade diagnóstica de DRGE de 95%[16].

No relato dos achados da EDA, a *ASGE* recomenda a utilização de terminologia padronizada com recurso à classificação de *Los Angeles* (LA) (Tabela I), que constitui o sistema mais validado para a classificação da esofagite de refluxo[1, 6, 12] (Figura 1,Figura 2, Figura 3,Figura 4). Achados endoscópicos como esofagite grau C ou D da classificação de LA, estenose péptica ou esófago de Barrett de segmento longo (>3 cm) confirmado por biópsia são considerados critérios diagnósticos objetivos de DRGE[1, 13]. Os Critérios de *Lyon* 2.0, publicados em 2023, passaram a considerar a esofagite de grau B de LA como evidência conclusiva de DRGE, não requerendo confirmação adicional com monitorização do pH esofágico[21]. Contrariamente, a esofagite de grau A de LA não é considerada evidência de DRGE-E, podendo ser observada em indivíduos saudáveis assintomáticos[14].

Doentes com esofagite erosiva de alto grau (LA C ou D) devem ser reavaliados por EDA após 8–12 semanas de tratamento com IBP ou *P-CAB*, com o objetivo de confirmar a cicatrização e avaliar a presença de esófago de Barrett, que pode ser mascarado no contexto de esofagite grave [1, 19].

Na ausência de resposta a IBP em dose dupla após 8–12 semanas, recomenda-se a realização de EDA após suspensão da terapêutica durante 2 a 4 semanas[1]. A presença de esofagite graus B, C e D de LA e estenose péptica recorrente na endoscopia, em dentes sob terapêutica otimizada com IBP, são indicativas de DRGE refratária[21]. Contudo, importa referir que o valor

diagnóstico da EDA é limitado nos doentes com sintomas persistentes apesar da terapêutica supressora, dado que a maioria (pelo menos 50%) apresenta DRGE-NE ou pirose funcional[3].

A EDA permite ainda avaliar a presença e dimensão de hérnia do hiato e analisar a integridade da JEG, sendo que a presença de hérnia do hiato associa-se frequentemente a formas mais graves da DRGE[13].

A realização de EDA tem ainda como objetivo identificar diagnósticos diferenciais que possam justificar a persistência sintomática, incluindo esofagite eosinofílica (>15 eosinófilos por campo de grande ampliação), linfocítica, infeciosa ou induzida por fármacos, além de neoplasias esofágicas ou gástricas[1, 12, 13]. Neste contexto, a realização de biópsias esofágicas por rotina é ainda controversa[1, 16].

Adicionalmente, a EDA é frequentemente realizada como parte da avaliação pré-operatória de doentes elegíveis para cirurgia antirrefluxo ou com necessidade de colocação de dispositivos de monitorização do pH esofágico sem fios, sendo também parte integrante de vários procedimentos endoscópicos antirrefluxo[16].

Em síntese, a EDA representa uma ferramenta indispensável na exclusão de diagnósticos alternativos e na documentação de achados objetivos de DRGE. Apesar disso, o seu valor diagnóstico é limitado em doentes com sintomas persistentes sem alterações estruturais, nos quais predominam formas não erosivas da doença ou pirose funcional[7, 12, 19].

Manometria esofágica

A manometria esofágica mede os perfis de pressão dos esfíncteres esofágicos e do músculo do corpo esofágico. Atualmente, existem duas modalidades principais de manometria esofágica: a manometria padrão e a MAR, dependendo do número de sensores de pressão no cateter de manometria. Os cateteres de manometria padrão consistem geralmente em 3–8 sensores de pressão espaçados ao longo do comprimento do cateter. Já a MAR utiliza cateteres com múltiplos sensores (até 36), permitindo a medição simultânea de pressão em todo o esófago e esfíncteres esofágicos. A MAR, em comparação com a manometria padrão, pode fornecer informações diagnósticas e funcionais acrescidas[22].

A classificação *Chicago* 4.0, definiu e clarificou recentemente os parâmetros a avaliar pela MAR, nomeadamente: pressão de relaxamento integrada; integral contrátil distal; integridade da frente de onda contrátil; latência distal e contorno isobárico[22, 23].

A manometria esofágica está indicada em doentes com DRGEr e EDA sem alterações estruturais, com o objetivo de excluir distúrbios motores do esófago que possam justificar ou contribuir para a sintomatologia. Alguns autores propõem uma abordagem mais seletiva, reservando o exame para doentes com sintomas sugestivos de distúrbios motores (como disfagia ou dor torácica não cardíaca) ou para aqueles com teste de pH-impedanciometria esofágica normal[9, 20].

Embora os achados da MAR não permitam diagnosticar a DRGE, a morfologia anormal da JEG, o compromisso da função barreira da JEG e a hipomotilidade esofágica associam-se frequentemente a um tempo de exposição ácida anormal ou a esofagite erosiva. Com efeito, a presença de hérnia de hiato, JEG hipotensiva e dismotilidade/ausência de motilidade esofágica constituem achados da MAR que, não fazem o diagnóstico de DRGE, mas sustentam-no[21].

De facto, a manometria esofágica permite excluir alterações motoras relevantes, nomeadamente, distúrbios do espetro da acalásia (observados em cerca de 1-3% dos estudos pré-operatórios) e distúrbios de hipermotilidade esofágica, que podem mimetizar sintomas de DRGE[1, 9, 20]. A documentação de hipomotilidade esofágica é também útil na medida em que se associa a maior gravidade da DRGE, em virtude do comprometimento da *clearance* esofágica, especialmente na posição supina[7, 9].

Acresce que a manometria esofágica é igualmente fulcral para a localização precisa do EEI, etapa essencial para o posicionamento adequado dos cateteres de pHmetria ou pH-impedanciometria a 5 centímetros do EII[7, 9].

Convencionalmente, os estudos de manometria são realizados utilizando deglutições de 5mL de água na posição supina[22]. No entanto, têm ganho destaque duas manobras provocatórias no contexto da DRGE refratária:

- MAR pós-prandial com impedância: realizada durante 60 a 90 minutos, e que possibilita a identificação de distúrbios funcionais, como eructação supragástrica e síndrome de ruminação (detetando esforço gástrico prévio ou concomitante ao episódio de refluxo), que podem simular DRGE refratária[13].
- Sequência de múltiplas deglutições rápidas (com água): permite avaliar a reserva contrátil do esófago, medida pelo índice contrátil distal. A resposta anormal durante esta manobra possui valor prognóstico, na medida em que prediz a possibilidade de disfagia tardia após a fundoplicatura, auxiliando na decisão entre fundoplicatura completa ou parcial no estudo pré-operatório[13].

No contexto pré-operatório, a manometria é considerada indispensável, pois permite excluir distúrbios motores *major* que contraindicam determinadas intervenções cirúrgicas, nomeadamente a fundoplicatura em doentes com ausência de contratilidade esofágica[9, 13].

Monitorização do refluxo esofágico em ambulatório

A monitorização do refluxo esofágico em ambulatório representa o método *goldstandard* para a confirmação objetiva da exposição esofágica patológica ao refluxo e para o estabelecimento da associação temporal entre sintomas e eventos de refluxo[3, 24].

Existem várias modalidades de monitorização do refluxo esofágico em ambulatório, nomeadamente:

- pHmetria com cateter;
- pH-impedanciometria intraluminal multicanal;
- cápsula de pH sem fios[1, 3, 15].

A pHmetria com cateter requer a localização precisa do EEI, através de MAR[24]. A pHmetria tradicional monitoriza, durante 24 horas, a exposição ácida esofágica (pH <4) e o número de episódios de refluxo, podendo incluir dois sensores (distal e proximal). A avaliação do refluxo proximal pode ser particularmente relevante na presença de sintomas extraesofágicos[15].

A pH-impedanciometria esofágica intraluminal multicanal consiste em pelo menos um sensor de pH e seis a oito sensores de impedância espaçados longitudinalmente ao longo do cateter[22]. Efetivamente, a pH-impedanciometria permite caracterizar os eventos de refluxo de forma mais precisa, distinguindo-os quanto à sua composição química (ácido pH<4, fracamente ácido pH 4-7, não ácido pH>7) e física (líquido, gasoso, misto)[9, 15]. Ademais, a pH-impedanciometria permite avaliar a extensão proximal do refluxo, particularmente útil em doentes com tosse crónica, rouquidão ou sintomas laríngeos, e a correlação temporal com sintomas[1, 15]. Tradicionalmente, preconizava-se que a monitorização ambulatória de pH fosse realizada por um período mínimo de 24 horas. Contudo, a evidência mais recente sugere que um intervalo mínimo de 16 horas de monitorização é suficiente para a obtenção de dados clinicamente relevantes[22].

A cápsula de pH sem fios, posicionada a cerca de 6 cm acima da JEG sob sedação endoscópica, apenas deteta refluxo ácido, mas permite uma monitorização mais prolongada (48–96 horas), apresenta melhor tolerância e maior representatividade da atividade diária normal do doente, já

que o cateter transnasal pode limitar os hábitos alimentares e as atividades da vida diária[10, 15]. A monitorização de pH por cápsula sem fios deve ser realizada em doentes com DRGEr, intolerantes à monitorização de pH por cateter ou que apresentem uma probabilidade muito elevada de má tolerância (por exemplo, devido a anomalias anatómicas)[14]. Embora existam vantagens potenciais da monitorização de pH sem fios relativamente aos testes baseados em cateter transnasal, esta deve ser ponderada atendendo ao custo significativamente superior da monitorização sem fios, incluindo o custo da EDA para auxiliar no posicionamento da cápsula de pH[22].

O tempo de exposição ácida (TEA) constitui o parâmetro central da monitorização de pH do refluxo, definido como a percentagem de tempo com pH <4 no esófago distal. De acordo com o consenso de *Lyon* 2.0, considera-se:

- TEA <4%: fisiológico[7, 24].
- TEA >6%: sugere diagnóstico de DRGE (*off therapy*) ou DRGE refratária (*on therapy*)[7, 24].
- TEA 4–6%: inconclusivo[7, 24].

Quando o TEA é inconclusivo, pode recorrer-se a parâmetros adicionais, nomeadamente: número total de episódios de refluxo (>80 episódios/dia é considerada evidência adjuvante de DRGE objetiva; <40 episódios/dia é considerada evidência adjuvante de ausência de DRGE; 40–80 episódios/dia na ausência de terapêutica com IBP constitui evidência inconclusiva para DRGE como métrica isolada); associação refluxo-sintoma: avaliada pelo índice de sintomas (em inglês, *Symptom Index*) ou probabilidade de associação de sintomas (em inglês, *Symptom Association Probability*); impedância basal noturna média; índice de onda peristáltica pós-refluxo induzida pela deglutição; percentagem de tempo em posição vertical com pH <4 (fisiológico <8%); percentagem de tempo em decúbito com pH <4 (fisiológico <3%); número de episódios com pH <4 por mais de 5 minutos (fisiológico <3 episódios); e o episódio único mais longo com pH < 4[22].

O grau de elevação do TEA correlaciona-se com a maior gravidade da esofagite e maior extensão da metaplasia intestinal na presença de esófago de Barrett, além de predizer a resposta à terapêutica supressora - TEA elevados associam-se a maior probabilidade de resposta aos IBP e apoiam o início do IBP[21, 24].

Na monitorização do pH por cápsula sem fio, um TEA diário <4,0% com associação refluxo-sintoma negativa exclui DRGE. Um TEA >6,0% durante ≥2 dias é diagnóstico de DRGE e apoia o tratamento da DRGE. Um TEA diário <4,0% com uma associação refluxo-sintoma positiva cumpre os critérios para hipersensibilidade ao refluxo. Ademais, qualquer estudo de monitorização de refluxo

prolongado que não cumpra os critérios para DRGE, hipersensibilidade ao refluxo ou um estudo normal, é considerado inconclusivo para DRGE[21].

A escolha entre realizar o exame com ou sem IBP depende da probabilidade pré-teste[7]:

- "*Off therapy*" (sem IBP ≥7 dias e antagonistas dos recetores H2 da histamina ≥3 dias[22]): indicada em doentes sem diagnóstico prévio ou com baixa probabilidade de DRGE[1, 7, 13]. A monitorização prolongada de pH sem fios (por cápsula) em doentes *off therapy* é a ferramenta diagnóstica preferencial na DRGE não comprovada[21].

- "*On therapy*" (com IBP): indicada em doentes com DRGE previamente documentada e sintomas refratários, visando avaliar o refluxo ácido residual ou não ácido[1, 7, 13]. A pH-impedanciometria por cateter em doentes sintomáticos sob IBP com DRGE comprovada continua a ser a única modalidade de monitorização de refluxo que permite identificar o refluxo refratário, já que os episódios de refluxo ácido geralmente tornam-se fracamente ácidos ou não ácidos sob IBP. A combinação de TEA >4% e >80 episódios de refluxo/dia num regime sob terapêutica supressora de ácido otimizado constitui evidência de DRGE refratária[21].

Doentes com sintomas refratários e exames endoscópicos e de pH-impedanciometria normais apresentam elevada probabilidade de perturbação esofágica funcional, nomeadamente, hipersensibilidade ao refluxo ou pirose funcional[14]. Perante a correlação entre sintomas e episódios de refluxo na pH-impedanciometria considera-se o diagnóstico de hipersensibilidade ao refluxo. Quando essa correlação não é observada, o quadro é mais compatível com pirose funcional[13, 20]. Apesar disso, a coexistência de DRGE com estes dois distúrbios funcionais é frequente. De acordo com um estudo, em 75% dos doentes com DRGEr a IBP administrado uma vez ao dia verificou-se a presença de pirose funcional em 62,5% desses e de hipersensibilidade ao refluxo em 12,5%[10].

Doentes com suspeita de sintomas secundários a DRGE com resposta aos IBP e que pretendem submeter-se a cirurgia antirrefluxo, devem realizar no estudo pré-operatório pHmetria com cateter, em vez de pH-impedanciometria, de forma a confirmar o excesso de exposição ácida esofágica e/ou associação entre sintomas e episódios de refluxo ácido, com o intuito de prever o sucesso cirúrgico[22].

Em doentes com sintomas extraesofágicos persistentes após 2 meses de IBP em dose dupla, foi proposta a implementação do *Heartburn, Asthma and BMI Extraesophageal Reflux Score*, atribuindo-se 1 ponto a cada variável (IMC>25 kg/m², asma, pirose). Com efeito, recomenda-se a

realização de pH-impedanciometria em doentes sob IBP com pontuação igual a 3 ou na ausência de terapêutica com IBP com pontuações ≤2[1].

Em suma, a monitorização em ambulatório do refluxo, sobretudo a pH-impedanciometria, constitui o *goldstandard* para o diagnóstico e fenotipagem da DRGE.
A sua execução deve ser individualizada, guiada pela probabilidade pré-teste, pelo contexto terapêutico e pelos critérios do Consenso de *Lyon* 2.0. A integração de métricas clássicas (TEA, número de total de episódios de refluxo, associação refluxo-sintomas) e avançadas (impedância basal noturna média, índice de onda peristáltica pós-refluxo induzida pela deglutição) é essencial na distinção de DRGEr, hipersensibilidade ao refluxo e outros distúrbios funcionais, orientando a estratégia terapêutica mais adequada[13, 24].

Endoluminal Functional Lumen Imaging Probe (EndoFLIP)

O sistema EndoFLIP baseia-se em planimetria por impedância e permite testar a competência dos esfíncteres esofágicos, através da distensão por balão[25]. As métricas medidas pelo sistema EndoFLIP incluem: área de secção transversal (mm^2), diâmetro (mm), índice de distensibilidade (mm^2/mmHg) e pressão intrabalão (mmHg). Dois estudos definiram os valores 2.1 e 2.9 mm^2/mmHg como valores *cut-off* do intervalo de normalidade do índice de distensibilidade, utilizando um volume de insuflação do balão de 50 mL[25].

Em doentes com DRGE o índice de distensibilidade da JEG é cerca de duas vezes superior ao observado em indivíduos saudáveis[25]. Com efeito, o EndoFLIP permite identificar doentes com DRGE nos quais poderá haver benefício de correção anatómica da JEG por via cirúrgica ou endoscópica[13]. Apesar disso, a relevância do sistema EndoFLIP em contexto pré-operatório para previsão da eficácia da fundoplicatura não foi ainda demonstrada[25].

O EndoFLIP pode ser também útil no contexto pós-operatório na avaliação da JEG após fundoplicatura. De facto, a maioria dos estudos efetuados reportam uma diminuição significativa do índice de distensibilidade da JEG imediatamente após a conclusão da fundoplicatura e, num estudo, ocorreu independentemente do tipo de técnica efetuada (*Nissen* ou *Toupet*). Contudo, a aplicação clínica do EndoFLIP na previsão do sucesso clínico a longo prazo permanece ainda controversa[25].

No que concerne ao intraoperatório, o índice de distensibilidade da JEG, obtidos no EndoFLIP, permite auxiliar na tomada de decisão sobre o grau de fundoplicatura e/ou o

encerramento crural durante o procedimentos antirrefluxo[13]. Contudo, atualmente, ainda não existem valores *cut-off* definidos e universalmente validados para o uso rotineiro do EndoFLIP no diagnóstico ou na gestão da DRGE, ao contrário do que acontece na acalásia[25].

Complicações da DRGE

A progressão da DRGE associa-se a um espetro variado de complicações esofágicas, que incluem esofagite de refluxo, estenose péptica e esófago de Barrett — condição esta que acarreta risco acrescido de evolução para adenocarcinoma do esófago — para além das manifestações extraesofágicas já discutidas anteriormente (*na secção* Introdução)[1, 12, 13].

Complicações esofágicas

Esófago de Barrett

O esófago de Barrett é uma condição pré-maligna caracterizada pela metaplasia do epitélio escamoso do esófago distal em epitélio colunar, sendo identificado em cerca de 15% dos doentes com DRGE submetidos a EDA[16]. O rastreio do esófago de Barrett é preconizado sobretudo para indivíduos com múltiplos fatores de risco, incluindo o sexo masculino, etnia caucasiana, idade superior a 50 anos, excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m²), tabagismo e história familiar de primeiro grau de esófago de Barrett ou adenocarcinoma esofágico. Em doentes com DRGE, a gravidade da esofagite prévia correlaciona-se com a maior probabilidade de desenvolvimento de esófago de Barrett, sendo que doentes com esofagite erosiva de alto grau (LA C ou D) requerem uma EDA de controlo após 8 a 12 semanas de tratamento com IBP ou *P-CAB* para confirmar a cicatrização e excluir a presença de Esófago de Barrett, o qual pode ser subestimado pela presença de inflamação aguda[1, 4, 19].

Para a padronização endoscópica, utilizam-se os Critérios de *Praga* (Tabela II), que consideram a extensão circunferencial (C) e máxima (M) da metaplasia a partir da junção gastroesofágica[26] (Figura 5). Clinicamente, o esófago de Barrett é classificado em segmento longo (≥ 3 cm) ou curto (< 3 cm)[27].

O diagnóstico definitivo de esófago de Barrett exige a confirmação histológica através de biópsias do segmento metaplásico, idealmente quatro biópsias por cada 2 centímetros de extensão[16, 27].

A estratégia de gestão e vigilância do esófago de Barrett é estratificada de acordo com o grau de displasia e comprimento do segmento. No esófago de Barrett não displásico, os intervalos de vigilância endoscópica são de 3 anos para segmentos ≥ 3 cm e de 5 anos para extensões < 3 cm[28]. Perante o diagnóstico de displasia (baixo ou alto grau) ou carcinoma intramucoso, a terapêutica de erradicação endoscópica, que combina a resseção de lesões visíveis com a ablação por radiofrequência, é a abordagem preferencial[28].

No que concerne à gestão farmacológica, recomenda-se que doentes com esófago de Barrett realizem terapêutica com IBP a longo prazo[29].

Estenoses pépticas

As estenoses pépticas resultam do processo de cicatrização da esofagite erosiva. Essas estenoses geralmente são curtas e contíguas à JEG. Em consequência, os pacientes podem apresentar disfagia para alimentos sólidos e impactação alimentar episódica. O tratamento das estenoses esofágicas benignas envolve dilatação endoscópica combinada com terapêutica supressora de ácido com IBP ou *P-CAB* de forma a prevenir a recorrência da estenose[30].

Adenocarcinoma do esófago

A DRGE constitui um dos principais fatores de risco para adenocarcinoma do esófago. De facto, o diagnóstico de adenocarcinoma de esófago é quase oito vezes mais provável entre doentes com episódios de refluxo gastroesofágico frequente (pelo menos duas vezes por semana)[4]. A presença de esofagite erosiva na DRGE associa-se a um risco de adenocarcinoma esofágico duas a três vezes superior ao da população geral[30].

Tratamento

O tratamento da DRGE deve ser individualizado de acordo com a etiologia subjacente, a gravidade dos sintomas e o impacto na qualidade de vida. Para além da otimização da terapêutica médica, existem opções cirúrgicas e endoscópicas que assumem particular relevância nos doentes refratários. Assim, a abordagem deve ser escalonada, contemplando desde medidas farmacológicas

e modificações do estilo de vida até intervenções invasivas em doentes criteriosamente selecionados, garantindo simultaneamente eficácia terapêutica e segurança a longo prazo[20].

Em pacientes sem sinais de alarme com sintomas refratários de DRGE, a gestão inicial consiste em reforçar mudanças no estilo de vida e hábitos dietéticos, bem como assegurar a correta adesão à medicação[9, 20]. Para casos refratários a estas medidas, a otimização da terapêutica supressora de ácido, preferencialmente IBP ou *P-CAB*, constitui a etapa seguinte[20].

Adicionalmente, em pacientes com resposta parcial à terapêutica supressora de ácido e sintomas intermitentes pode ponderar-se o uso de fármacos adjuvantes[20]. A referenciação à especialidade de gastrenterologista está indicada sobretudo em doentes refratários ao tratamento com IBP ou *P-CAB*, em situações de necessidade de terapêutica de supressão ácida a longo prazo ou em pacientes que não toleram ou desejam suspender a terapêutica farmacológica[19]. As guidelines da *NICE* também sugerem a referenciação de doentes com suspeita de DRGE em que se esteja a considerar cirurgia[31].

A otimização da terapêutica médica será abordada em maior detalhe nas secções subsequentes.

Tratamento Médico

Medidas comportamentais

As medidas comportamentais na DRGE carecem de dados robustos provenientes de ensaios clínicos randomizados, mas são amplamente apoiadas pela evidência indireta, consensos de especialistas e pela sua segurança[20]. Assim, independentemente da apresentação clínica, modificações do estilo de vida e dietéticas devem ser empregues na estratégia de tratamento de todos os doentes com DRGEr[20, 24].

A perda de peso em doentes com excesso de peso ou obesidade é recomendada para melhoria dos sintomas de DRGE[1].

Quanto ao tabagismo e álcool, os dados são distintos. O tabagismo reduz a pressão do EEI, desencadeia tosse e diminui a salivação, agravando os sintomas[19]. O papel do álcool é mais controverso, não havendo evidência consistente de relação causal[13, 24]. Apesar disso, recomenda-se de forma geral a cessação de tabaco e álcool, devido aos benefícios globais para a saúde[24].

Em relação à dieta, alimentos e bebidas como café, chocolate, bebidas gaseificadas, hortelã-pimenta, alimentos picantes, ácidos e gordurosos são frequentemente reportados como fatores desencadeantes de sintomas[1, 13, 19, 20]. Embora estudos não demonstrem efeito direto destes alimentos sobre a pressão do EEI, os doentes beneficiam de uma abordagem individualizada, com evicção seletiva de gatilhos, evitando restrições dietéticas amplas[13].

Em doentes com sintomas noturnos, recomenda-se evitar refeições volumosas nas 2–3 horas antes de deitar, elevar a cabeceira da cama e preferir a posição em decúbito lateral esquerdo durante o sono[1, 15, 19]. Pelo contrário, o decúbito lateral direito favorece o refluxo[1].

Outras estratégias comportamentais incluem evitar roupas apertadas, que aumentam a pressão intrabdominal, e mascar pastilhas elásticas sem açúcar, que estimulam a salivação e ajudam a neutralizar o refluxo ácido[19].

Os fatores psicossociais também influenciam a DRGEr. Efetivamente, a ansiedade, depressão e stress associam-se ao agravamento dos sintomas[20]. Terapêuticas alternativas como, terapia cognitivo-comportamental, técnicas de respiração diafragmática, acunputura, hipnoterapia e terapia de *biofeedback* têm sido relatadas como benéficas na melhoria dos sintomas da DRGE. Apesar disso, os mecanismos exatos destas abordagens alternativas em doentes com DRGEr não estão totalmente esclarecidos e os estudos que avaliam a sua eficácia são ainda escassos[9, 11 9, 15].

Tratamento Farmacológico

A terapêutica farmacológica de primeira linha na DRGE baseia-se, empiricamente, em fármacos que neutralizam ou reduzem a acidez do refluxo, atendendo à frequência e gravidade dos sintomas[19].

Otimização da terapêutica supressora de ácido

A terapêutica supressora de ácido na DRGEr poderá incluir IBP ou *P-CAB*[9, 20].

Em doentes sob IBP com DRGEr após medidas comportamentais e dietéticas, a otimização da terapêutica com IBP constitui a etapa seguinte[20]. A primeira medida de otimização consiste na administração de uma vez ao dia de IBP, durante pelo menos 8 semanas, em dose padrão (Tabela III)[1, 19]. A adesão terapêutica é frequentemente subótima, com estudos a indicar que até 47,5% dos

doentes não cumprem as instruções, sendo essencial enfatizar a administração 30-60 minutos antes das refeições para máxima eficácia[1, 9, 20].

No caso de sintomas persistentes sob dose padrão de IBP uma vez ao dia, a otimização segue uma sequência escalonada. Assim, a estratégia subsequente é o fracionamento da dose padrão em duas tomas diárias[20]. Se ainda assim a resposta for inadequada, sugere-se a troca para um IBP diferente, reportando-se uma taxa de melhoria em aproximadamente 15% dos casos refratários. Como etapa final, está recomendada a duplicação da dose do IBP efetuado duas vezes ao dia durante oito semanas, estratégia esta com eficácia comparável à troca de IBP. Não há, no entanto, evidências robustas que suportem o aumento da dose além do dobro para benefício sintomático adicional[20].

Para os pacientes em tratamento inicial com *P-CAB*, como o vonoprazan, que apresentem sintomas refratários ou lesões da mucosa esofágica que não cicatrizam, a estratégia ideal ainda não está totalmente definida. Uma abordagem comum consiste no aumento da dose de 10 mg para 20 mg uma vez ao dia[20].

a) Fracionamento de IBP

O fracionamento da dose de IBP consiste em dividir a dose diária em duas tomas, com o objetivo de manter o pH intragástrico acima de 4 durante o maior intervalo de tempo possível, o que permite melhorar o controlo da acidez, especialmente em pacientes com sintomas noturnos[9, 13].

Recomenda-se que a administração das duas doses diárias ocorra antes do pequeno-almoço e do jantar, evitando-se a toma ao deitar, por ser menos eficaz no controlo da acidez[1, 20]. Não há evidência de que mais de duas administrações diárias tragam benefícios adicionais, sendo que tal prática exige elevada adesão, aumenta os custos associados e pode potencialmente elevar o risco de efeitos adversos[9, 24].

b) Dose dupla de IBP

No caso de doentes sob dose única de IBP com esofagite erosiva persistente ou sintomas parcialmente controlados, uma abordagem possível será a escalada do IBP para dose dupla, administrada duas vezes ao dia, durante oito semanas[7].

Num estudo efetuado em doentes com DRGEr, a monitorização de pH documentou resultados anormais em cerca de 31% dos doentes sob dose única diária de IBP. Contudo, essa percentagem viu-se reduzida para aproximadamente 4% com a administração de IBP em dose dupla, demonstrando o benefício do aumento da posologia em doentes não respondedores[20].

Em doentes com indicação para terapêutica prolongada com IBP recomenda-se a reavaliação periódica da dose instituída de forma a que seja prescrita a dose mínima eficaz para o controlo clínico da doença[29]. As exceções à suspensão gradual da terapêutica de supressão ácida incluem doentes com esofagite erosiva (LA grau B ou superior), esófago de Barrett comprovado por biópsia e/ou estenose péptica e DRGE grave, que necessitarão de terapêutica com IBP a longo prazo pelo menos em dose única padrão e/ou de procedimento antirrefluxo invasivo[14].

c) Troca de IBP

Nos pacientes com resposta sintomática inadequada ou sem cicatrização da esofagite, mesmo após otimização da terapêutica com IBP em regime de toma bidiária durante quatro a oito semanas, pode ponderar-se a troca para um IBP mais potente, com a evidência a reportar melhoria em aproximadamente 15% dos pacientes refratários[20, 24].

Embora existam diferenças na potência intrínseca entre os distintos IBP, não foram demonstradas diferenças clinicamente relevantes no que concerne à cicatrização ou alívio sintomático[9, 24]. Apesar disso, a resposta clínica individual pode justificar a escolha de um IBP diferente[9].

A variabilidade no metabolismo hepático via CYP2C19 constitui outro fator importante a considerar como mecanismo de refratariedade, especialmente em metabolizadores rápidos, na medida em que poderá ser o fator causal da reduzida eficácia dos IBP[7, 9, 24]. Nesses casos, IBP menos dependentes do CYP2C19, como rabeprazol, esomeprazol, ilaprazol e azelaprazol, demonstram maior benefício na resposta clínica global[9].

A evidência reporta que tanto a duplicação da dose de IBP dependentes do CYP como a alteração para um IBP independente do CYP proporcionam uma melhoria global na resposta clínica de aproximadamente 25%[9].

No que concerne a formulações de IBP de libertação prolongada, como o dexlansoprazol, os estudos sobre a sua eficácia na DRGEr são ainda escassos, tendo apenas sido estudado em pacientes com esofagite erosiva ou sintomas noturnos de DRGE. Apesar disso, poderá ser uma

alternativa válida em pacientes com baixa adesão, na medida em que requer apenas uma toma diária, independente do horário das refeições[9].

Alteração da terapêutica supressora de ácido

Em doentes com esofagite erosiva persistente ou sintomas severos apesar do tratamento com dose padrão de IBP, pode considerar-se, além das estratégias previamente mencionadas, a substituição do IBP por vonoprazan 20 mg uma vez ao dia[2].

Comparativamente aos IBP, os *P-CAB* apresentam início de ação mais rápido, maior potência e efeito mais prolongado. Adicionalmente, os *P-CAB* são eficazes tanto sobre bombas de protões ativas quanto inativas, dispensando a necessidade de administração prévia às refeições[7, 9]. De acrescentar que esta classe farmacológica constitui uma opção promissora para metabolizadores rápidos por apresentar metabolismo independente do CYP2C19[7, 9, 24]. Desta forma, o rápido alívio sintomático providenciado pelos *P-CAB*, especialmente dos sintomas associados ao refluxo ácido, reforça o seu potencial como alternativa terapêutica em doentes com resposta insuficiente aos IBP[24].

A *ASGE* defende que a evidência existente não demonstra superioridade global dos *P-CAB* sobre os IBP no tratamento farmacológico da DRGE, contudo menciona a possibilidade dos *P-CAB* serem mais eficazes na resolução da esofagite erosiva. Apesar disso, os seus efeitos adversos a longo prazo não são ainda conhecidos[6].

Mundialmente, estão atualmente disponíveis quatro medicamentos da classe farmacológica dos *P-CAB* (vonoprazan, tegoprazan, fexuprazan e keverprazan), e em desenvolvimento clínico dois novos compostos (linaprazan e zestaprazan). No entanto, apenas dois destes fármacos obtiveram aprovação regulamentar fora do continente asiático – vonoprazan, autorizado na América do Norte, Central e do Sul, e o tegoprazan, aprovado em países da América Latina. Até ao momento nenhum destes medicamentos tem o seu uso aprovado na Europa[32].

Medidas farmacológicas adicionais

Além das abordagens previamente referidas, as estratégias de gestão da DRGEr podem incluir terapêuticas farmacológicas adjuvantes ao tratamento com IBP ou *P-CAB*. Entre estas opções encontram-se os antagonistas dos recetores H2 da histamina, os antiácidos contendo alginato, os

agentes protetores da mucosa, os procinéticos, os agonistas do recetor GABA-B (ácido gama-aminobutírico), bem como os moduladores da dor (antidepressivos)[9].

Os antagonistas dos recetores H2 da histamina (Tabela IV) podem ser utilizados como terapêutica adjuvante noturna, particularmente na prevenção do *NAB*, uma vez que a libertação de histamina parece ser o principal mecanismo subjacente à secreção ácida noturna, justificando a resposta limitada à administração de IBP ao deitar[5, 9, 24]. No entanto, o desenvolvimento de taquifilaxia, que pode surgir entre uma semana a um mês de tratamento, limita a sua eficácia a longo prazo, restringindo a sua utilização a regimes "*on demand*" ou intermitentes[9, 19, 20].

Os antiácidos à base de alginato formam uma barreira mecânica na interface entre a *acid pocket* pós-prandial e a mucosa esofágica, reduzindo a gravidade e a frequência da pirose[9, 24]. Estes fármacos demonstraram melhoria sintomática em doentes sob terapêutica com IBP, incluindo aqueles com DRGE-NE, apresentando um perfil de segurança favorável e baixa incidência de efeitos adversos[9, 24].

O sucralfato, um agente protetor da mucosa, pode ser considerado em situações particulares, como a gravidez ou em casos de esofagite induzida por fármacos, podendo ser útil em contextos de refluxo fracamente ácido[9]. No entanto, o sucralfato apenas demonstrou eficácia na cicatrização da esofagite erosiva de baixo grau, sendo raramente utilizado dada a necessidade de administração quatro vezes ao dia e a eficácia limitada em comparação aos IBP[11].

O baclofeno, um agonista dos recetores GABA-B, reduz o número de episódios de relaxamentos transitórios do EEI (em 40%) e a sua duração, resultando na diminuição dos sintomas de pirose e regurgitação, quer em monoterapia durante 2-4 semanas, quer em associação com IBP[7, 9, 11]. Apesar disso, a sua utilização é limitada pelo seu curto tempo de semivida, exigindo múltiplas tomas diárias, e pela incidência de efeitos adversos — nomeadamente sonolência, tonturas, depressão do sistema nervoso central, náuseas, vómitos, diarreia e perturbações visuais —, fatores que comprometem a adesão terapêutica[9, 20, 24].

O papel dos agentes pró-cinéticos na gestão da DRGEr permanece controverso. Estes fármacos podem atuar através da promoção do esvaziamento gástrico, aumento da pressão do EEI e promoção da *clearence* esofágica[9]. No entanto, não parecem ter benefícios significativos no alívio sintomático, redução do tempo de exposição ácida esofágica ou cicatrização da esofagite erosiva quando combinados com IBP, tendo sido observada, pelo contrário, uma maior incidência de eventos adversos[13]. Assim, os agentes pró-cinéticos devem restringir-se a situações em que exista evidência objetiva de gastroparésia[9, 13].

Outros fármacos com potencial terapêutico incluem os antidepressivos (tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina e trazodona), administrados em doses inferiores às utilizadas para a perturbação de ansiedade ou depressão. Estes agentes podem ser úteis em doentes com DRGE associada a distúrbios funcionais, como hipersensibilidade ao refluxo, pirose funcional ou hipervigilância esofágica, uma vez que reduzem a perceção dolorosa na ausência de efeitos cognitivos relevantes[9].

Em síntese, apesar da escassez de ensaios clínicos robustos, a terapêutica farmacológica adjuvante na DRGEr pode incluir antagonistas dos recetores H2 da histamina, antiácidos à base de alginato, agentes protetores da mucosa, baclofeno e, em casos selecionados, procinéticos ou moduladores da dor visceral, como os antidepressivos. A seleção do tratamento deve ser individualizada, considerando a fisiopatologia predominante, a gravidade dos sintomas e o perfil de efeitos adversos[9, 13, 20, 24].

Problemática do uso de IBP a longo prazo

Os IBP constituem a terapêutica médica de eleição para a DRGE. Embora estudos observacionais sugiram possíveis associações entre o uso prolongado de IBP e eventos adversos — como infeções entéricas e respiratórias, fraturas ósseas, défices nutricionais, doença renal crónica, eventos cardiovasculares, demência, neoplasia gástrica e mortalidade precoce — essas associações são geralmente fracas (Risco Relativo < 2 ou *Odds Ratio* < 2), evidenciando limitações metodológicas e não permitindo estabelecer causalidade[1, 3]. Além disso, os utilizadores de IBP apresentam frequentemente comorbilidades graves que atuam como fatores de confusão[1, 29].

No âmbito metabólico e nutricional, o risco de défice de micronutrientes (como vitamina B12) é considerado clinicamente reduzido, com riscos absolutos anuais inferiores a 0,5%. Por outro lado, a evidência demonstra que a interferência dos IBP na absorção de cálcio não é clinicamente relevante, não justificando a monitorização da densidade mineral óssea por rotina ou a suplementação com cálcio além da dose diária recomendada[29]. A hipomagnesemia, embora potencialmente grave, é considerada uma reação idiossincrática rara, não justificando a monitorização laboratorial ou suplementação diária. Relativamente às interações farmacológicas, apesar de os IBP e o clopidogrel partilharem a mesma via de metabolização pelo citocromo P450 (isoenzima CYP2C19), a evidência revela não existir uma interação com relevância clínica entre os fármacos, pelo que se considera que o benefício do controlo da DRGE supera os riscos cardiovasculares hipotéticos[1, 29].

As associações mais plausíveis e clinicamente relevantes prendem-se com a alteração da barreira ácida gástrica, que predispõe a infeções intestinais por *Salmonella*, *Campylobacter* ou *C. difficile* e a um aumento do risco relativo de sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado entre 2 a 8 vezes[1, 29]. Nestes cenários, é recomendada uma atitude cautelosa em populações específicas, particularmente em doentes idosos polimedicados e sob antibioterapia frequente, bem como em doentes cirróticos pelo risco de peritonite bacteriana espontânea[4, 5, 29]. No que concerne às infeções respiratórias, o risco de pneumonia parece decorrer de um viés de prescrição em casos agudos e não do uso continuado do fármaco[1, 29].

Em suma, a evidência atual sustenta que os benefícios dos IBP no controlo da DRGE superam largamente os riscos potenciais quando a indicação clínica é apropriada[1, 3, 29]. A estratégia fundamental para a mitigação dos efeitos adversos não reside na suplementação profilática de vitaminas ou na monitorização da densidade mineral óssea, mas sim na prescrição criteriosa, restringindo o seu uso a situações com indicação clínica comprovada e mantendo a terapêutica na dose mínima eficaz[1, 29].

Tratamento Endoscópico

No caso de refratariedade à terapêutica médica otimizada, devem ser consideradas opções invasivas de tratamento. Neste âmbito, a cirurgia antirrefluxo laparoscópica constitui a abordagem mais amplamente praticada, com eficácia e durabilidade comprovadas[9]. Contudo, nas últimas décadas têm surgido alternativas endoscópicas menos invasivas, abordadas nesta secção.

A escolha da técnica endoscópica ou cirúrgica deve ser individualizada e realizada após discussão detalhada com o doente, ponderando cuidadosamente os riscos, benefícios, eficácia a longo prazo e grau de invasividade da intervenção[9]. Com efeito, as intervenções endoscópicas podem ser consideradas na DRGE ligeira, na ausência de hérnias do hiato superiores a 2 cm, na ausência de esofagite erosiva grave (LA graus C ou D) e na ausência de esófago de Barrett de segmento longo, nos quais a intervenção cirúrgica proporciona maiores benefícios[1]. Estas técnicas apresentam, portanto, indicações restritas nos doentes com esofagite erosiva persistente apesar do tratamento otimizado[20].

Os procedimentos endoscópicos para o tratamento da DRGEr incluem o procedimento de *Stretta,* a gastrofundoplicatura endoscópica e, mais recentemente, as técnicas de resseção endoscópica da mucosa.

O procedimento de *Stretta* consiste na aplicação endoscópica de energia de radiofrequência na JEG, visando otimizar a competência do EEI, através do *remodeling* muscular, e modular a sensibilidade local através da formação de tecido cicatricial[1, 9, 24, 33]. Atualmente, o procedimento de *Stretta* é recomendado pela *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons* (*SAGES)* e *ASGE* como um possível tratamento para doentes com DRGE confirmada e pequenas hérnias do hiato (< 2 cm), elevado risco cirúrgico, recusa de fundoplicatura ou no contexto pós-gastrectomia *sleeve*[1, 6, 8]. O procedimento apresenta um perfil de segurança favorável, reportando-se uma taxa de eventos adversos graves inferior a 1%, sendo considerado uma alternativa minimamente invasiva e segura em casos selecionados[7].

A gastrofundoplicatura endoscópica consiste num procedimento minimamente invasivo, transoral e sem incisões, cujo objetivo central é restaurar a barreira antirrefluxo, através da criação de uma nova válvula mecânica. Atualmente, a gastroplicatura endoscópica é realizada predominantemente através de sistemas de fixação transmural com fixadores, agrafos ou suturas, respetivamente, com o dispositivo *EsophyX* no caso da *TIF* (do inglês, *Transoral Incisionless Fundoplication - TIF*), o dispositivo *MUSE* (em inglês, *Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler*) ou o dispositivo *GERDx* no caso da plicatura endoscópica de espessura total[6, 34].

A *TIF* visa a criação de uma fundoplicatura parcial de 200 a 270 graus[35], que visa restaurar a barreira antirrefluxo e corrigir pequenas hérnias do hiato[7]. A versão mais recente, a *TIF* 2.0, envolve a criação de uma válvula mecânica de aproximadamente 270° e 3 cm de comprimento, reforçando a barreira antirrefluxo de forma mais duradoura e anatómica[24]. A *TIF* 2.0 demonstrou benefícios sustentados no controlo do pH esofágico e redução do uso de IBP num seguimento de 3 anos[9]. Embora a *TIF* demonstre uma eficácia superior aos IBP na resolução da regurgitação e na melhoria da qualidade de vida, a sua eficácia clínica a longo prazo é frequentemente limitada, uma vez que a maioria dos doentes retoma o uso de IBP[1, 16]. Em pacientes com DRGE confirmada com hérnia de hiato >2 cm e *Hill grade* 3 ou 4, a *ASGE* sugere a realização de *TIF* endoscópica-cirúrgica combinada (em inglês, *concomitant Transoral Incisionless Fundoplication - cTIF*). A *cTIF* consiste numa correção cirúrgica da hérnia do hiato e subsequentemente realização da TIF 2.0[6]. Uma alternativa à *cTIF* será a cirurgia antirrefluxo laparoscópica[9]. Nos casos de falência do *TIF* subsiste ainda a ausência de consenso clínico sobre a estratégia de reintervenção[8]. Comparativamente à cirurgia antirrefluxo laparoscópica, a *TIF* apresenta um perfil de segurança superior e menor invasividade, com taxas de eventos adversos graves de apenas 2% (perfuração, hemorragia e pneumotórax), embora sem superioridade comprovada na resolução da esofagite[6, 9, 24].

A fundoplicatura endoscópica com o dispositivo *MUSE* reproduz a fundoplicatura anterior cirúrgica através de um mecanismo de fixação transoral com agrafos guiado por ecografia[9]. A evidência demonstra uma relevante eficácia clínica, com 65% dos doentes capazes de descontinuarem o IBP aos seis meses[9, 11]. Contudo, a incidência significativa de eventos adversos graves (3,5% a 13,9%) — incluindo empiema, hemorragia e perfuração esofágica com pneumomediastino — aliada à escassa evidência sobre a durabilidade dos benefícios e os critérios de seleção, condiciona atualmente a sua recomendação clínica[3, 6].

A plicatura endoscópica de espessura total, realizada com o dispositivo *GERDx™,* demonstrou melhoria sintomática e melhoria da qualidade de vida nos doentes com DRGEr[6]. No entanto, a evidência relata que aproximadamente 10% dos pacientes desenvolvem complicações pós-operatórias graves, e cerca de 17,5% necessitam de cirurgia antirrefluxo laparoscópica nos três meses subsequentes, o que levanta dúvidas quanto à durabilidade e segurança deste procedimento. Os efeitos adversos mais frequentemente descritos incluem odinofagia (20%) e toracalgia (17,5%)[9].

Mais recentemente emergiram as técnicas de resseção endoscópica da mucosa, que se fundamentam na indução de fibrose submucosa cicatricial de forma a restaurar a integridade da válvula gastroesofágica e reforçar o EEI[9, 18]. Entre as variantes descritas, destaca-se a mucosectomia antirrefluxo clássica (em inglês, *anti-reflux mucosectomy - ARMS*) (Figura 6) — executada via Resseção Endoscópica da Mucosa (REM) ou Disseção Endoscópica da Submucosa (DES) em padrões circunferenciais, em crescente ou em "borboleta", esta última associada a menor risco de estenose. Com a progressão da técnica endoscópica, foram desenvolvidas variantes da ARMS clássica — nomeadamente, a mucosectomia antirrefluxo com *cap* (em inglês, *cap-assisted anti-reflux mucosectomy*) (Figura 7) e com banda (em inglês, *anti-reflux mucosectomy banding – ARMS-B*) (Figura 8)[18, 24, 35]. Abordagens endoscópicas complementares incluem a ablação mucosa antirrefluxo (em inglês, *anti-reflux mucosal ablation - ARMA*) (Figura 9), executada com *triangle-tip knife* (eficaz no *remodeling* da válvula mesmo em contextos de fibrose prévia) ou com coagulação por árgon plasma, a resseção e plicatura transmural (em inglês, *Resection and Plication – RAP*) (Figura 10), a constrição do cárdia endoscópica peroral (em inglês, *Peroral Endoscopic Cardial Constriction - PECC*) (Figura 11) e a ablação da mucosa com sutura da JEG (em inglês, *Mucosal Ablation and Suturing at the Esophagogastric junction – MASE*)[6, 9, 18, 24]. Estas intervenções demonstram elevada eficácia clínica (80% a 100%), com melhoria da qualidade de vida, redução dos episódios de refluxo, redução do score de *DeMeester* (**Tabela V Score de DeMeester**Tabela V) e descontinuação do IBP em até 90,9% dos casos[6, 18, 35]. Contudo, a ocorrência de eventos adversos (6,1% a 40%), como disfagia e estenose, aliada à escassez de ensaios clínicos multicêntricos randomizados e de seguimento a

longo prazo, impõem cautela na seleção dos doentes, particularmente naqueles com hérnias do hiato superiores a 2 cm (Tabela VI**Tabela VI**)[9, 24, 35, 36].

Em síntese, os procedimentos endoscópicos, como o procedimento de *Stretta* e as diferentes modalidades de gastrofundoplicatura endoscópica, demonstram benefícios sintomáticos e redução da necessidade de terapêutica farmacológica em alguns doentes, embora a durabilidade dos resultados seja ainda questionável. As técnicas de resseção endoscópica da mucosa são emergentes e, portanto, ainda com evidência limitada. Por conseguinte, a seleção criteriosa dos doentes e a discussão individualizada dos riscos e benefícios permanecem fundamentais na abordagem endoscópica da DRGEr.

Tratamento Cirúrgico

Apesar da maioria dos doentes com DRGE responder satisfatoriamente aos IBP, cerca de 10–40% mantêm sintomas residuais, tornando-se potenciais candidatos à cirurgia antirrefluxo. Apesar disso, a evidência disponível é ainda escassa na demonstração de superioridade comprovada do sucesso terapêutico a longo prazo da cirúrgica face ao tratamento médico otimizado nos doentes resistentes ao IBP[1, 2, 9].

A decisão cirúrgica exige uma avaliação pré-procedimento rigorosa e individualizada, considerando as comorbilidades e expectativas do paciente[1]. Em doentes com sintomas típicos de DRGE esta avaliação integra a EDA, a pHmetria ou pH-impedanciometria de 24 horas e a MAR para confirmação objetiva da exposição ácida e exclusão de distúrbios da motilidade, como a acalásia[1, 9]. Não obstante, ainda não existe um consenso definitivo que padronize a avaliação pré-operatória, capaz de minimizar a realização de exames redundantes[8].

A cirurgia antirrefluxo laparoscópica demonstra ser uma abordagem segura e eficaz quando existe confirmação objetiva de DRGE e boa correlação refluxo-sintoma[1, 11, 20]. Adicionalmente, esta modalidade terapêutica permite realizar em simultâneo a correção de hérnia do hiato, estando particularmente indicada em pacientes com alteração anatómica significativa na JEG ou hérnia do hiato de grandes dimensões (>5 cm)[20].

No âmbito das opções técnicas, a fundoplicatura de *Nissen* (total, 360°) constitui o *goldstandard* do tratamento cirúrgico da DRGEr[1, 9]. Todavia, em doentes com compromisso da motilidade esofágica ou da reserva peristáltica são preferíveis as fundoplicaturas parciais, como *Toupet (*270°) ou *Dor* (180°), por se associarem a menor incidência de disfagia pós-operatória, distensão

abdominal e incapacidade de eructação ou de vomitar[1, 7, 14]. No que concerne ao prognóstico e segurança, a evidência demonstra taxas de sucesso da cirurgia antirrefluxo laparoscópica entre 67% e 95%, permitindo a suspensão da terapêutica supressora de ácido em cerca de 60% dos doentes até 17 anos após o procedimento[7, 9, 24]. Contudo, a morbilidade pós-operatória não é negligenciável, reportando-se disfagia de início agudo em 50% dos casos, síndrome de distensão gasosa (em inglês, *gas bloat syndrome*) em até 32%, estenose pós-fundoplicatura em até 10%, diarreia em 18 a 33% e recorrência sintomática em cerca de 17,7% dos doentes, num seguimento médio de 5 anos[1, 18].

Alternativas cirúrgicas à fundoplicatura incluem a amplificação magnética do esfíncter (em inglês, *magnetic sphincter augmentation - MSA*), o *bypass* gástrico em Y de Roux e a neuroestimulação esofágica, consideradas em casos selecionados conforme a anatomia do doente e os objetivos terapêuticos.

A *MAS* consiste na aplicação laparoscópica de um anel de esferas de titânio com núcleo magnético (dispositivo *LINX*) na JEG, reforçando o EEI sem significativa distorção anatómica[1, 9]. Esta técnica surge como uma alternativa menos invasiva e reversível à fundoplicatura, apresentando eficácia equiparável no controlo da DRGE e na suspensão da terapêutica com IBP, com a vantagem de preservar a capacidade de eructação e minimizar a distensão abdominal pós-operatória[1, 8, 9]. Em doentes com regurgitação refratária, a *MSA* demonstrou superioridade clínica face à terapêutica farmacológica otimizada, com taxas de controlo sintomático entre 89% e 96%, verificando-se ainda uma redução sustentada da exposição ácida esofágica a longo prazo e potenciais benefícios na sintomatologia extraesofágica[1, 13, 15]. Relativamente ao perfil de segurança, a disfagia transitória é a complicação mais frequentemente relatada, com resolução espontânea em mais de 90% dos casos, enquanto eventos adversos graves, como a erosão ou migração, são raros (0,15–0,3%)[1, 7]. Consideram-se contraindicações ou limitações relevantes à *MSA:* obesidade grau II ou superior (IMC ≥ 35 kg/m²), distúrbios graves da motilidade esofágica, hipersensibilidade a metais (níquel/titânio) e a necessidade de realização de ressonância magnética com intensidade de campo superior a 1,5 T[1].

O *bypass* gástrico em Y de Roux configura-se como a intervenção de eleição para doentes com superobesidade (IMC≥50 kg/m²), comorbilidades graves ou após insucesso da fundoplicatura prévia[1, 7, 13]. Em doentes obesos com DRGEr opta-se preferencialmente por esta técnica dado que a fundoplicatura apresenta taxas de insucesso superiores nesta população específica[1, 13]. Embora a cirurgia proporcione uma redução sustentada da exposição ácida esofágica e da esofagite, importa notar que a recidiva dos sintomas nos dois anos subsequentes pode ocorrer em cerca de 48,8% dos casos, existindo ainda o risco de desenvolvimento de DRGE *de novo* no pós-operatório[1].

Por fim, a neuroestimulação esofágica, via laparoscópica através do sistema *EndoStim*, consiste na implantação de dois elétrodos no EEI ligados a um estimulador subcutâneo de impulsos elétricos, que permite restaurar a barreira antirrefluxo natural através do aumento da pressão basal do esfíncter, sem comprometer o peristaltismo ou o seu relaxamento fisiológico[9, 11, 37]. A evidência demonstra uma redução significativa da exposição ácida esofágica (de 10% para 4%) e uma melhoria sustentada na qualidade de vida, com taxas de suspensão do IBP na ordem dos 90% aos 6 meses e 76% aos dois anos[9, 37]. No que concerne à segurança, embora tenham sido reportados efeitos adversos como dor local (46%) ou disfagia (10%), as complicações graves, como perfuração ou erosão, ocorrem em menos de 5% dos casos[9, 37]. Pese embora, a evidência científica atual permanece limitada, recomendando-se a sua utilização primordialmente no contexto de investigação ou em doentes não elegíveis para outras opções cirúrgicas, sendo necessários mais estudos para validar a sua eficácia a longo prazo[9, 11, 37].

Em suma, a cirurgia antirrefluxo e as técnicas alternativas apresentam eficácia superior ao tratamento médico apenas em doentes criteriosamente selecionados. A cirurgia antirrefluxo laparoscópica permanece como o *goldstandard* do tratamento cirúrgico, enquanto a *MSA* e o *bypass* gástrico em Y de Roux constituem alternativas adequadas em contextos específicos, como na regurgitação refratária e obesidade, respetivamente. A escolha da intervenção deve ser baseada na eficácia sintomática, perfil de segurança, características individuais do doente e experiência da equipa cirúrgica.

Discussão

A DRGE constitui uma das patologias mais frequentes na prática clínica, com impacto significativo na qualidade de vida e potencial para complicações estruturais relevantes. Apesar da eficácia amplamente demonstrada dos IBP, uma proporção considerável de doentes mantém sintomatologia persistente após otimização terapêutica do IBP, enquadrando-se no conceito de DRGEr. Esta entidade configura-se um desafio diagnóstico e terapêutico, não apenas pela ausência de uma definição universalmente consensual, mas sobretudo pela heterogeneidade dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Ao longo desta revisão, tornou-se evidente que a refratariedade não deve ser interpretada como uma simples falha farmacológica. Pelo contrário, resulta frequentemente da interação de múltiplos fatores, entre os quais se destacam a má adesão terapêutica, a administração incorreta dos IBP, os polimorfismos do CYP2C19, a persistência de refluxo ácido residual ou fracamente ácido, bem como a contribuição determinante da hipersensibilidade esofágica e de outros distúrbios da interação cérebro-intestino. A sobreposição com entidades como a pirose funcional e a hipersensibilidade ao refluxo assume particular relevância, representando uma parte substancial dos casos inicialmente classificados como DRGEr.

No caso da DRGEr a investigação complementar desempenha um papel central. A EDA é essencial na identificação de complicações e na exclusão de diagnósticos diferenciais, embora apresente rendimento limitado na ausência de sinais de alarme e nos doentes com DRGE-NE. A MAR revela-se fundamental na exclusão de distúrbios motores *major* e na avaliação pré-operatória, enquanto a monitorização do refluxo em ambulatório — particularmente através da pH-impedanciometria — se afirma como o método *goldstandard* para a confirmação objetiva da exposição esofágica patológica ao refluxo e para a adequada fenotipagem dos doentes. A aplicação criteriosa dos parâmetros definidos pelo Consenso de *Lyon* 2.0 permite a distinção entre DRGE, DRGEr e distúrbios funcionais, orientando de forma decisiva a estratégia terapêutica.

No que respeita ao tratamento, esta revisão permite retirar algumas conclusões centrais sobre cada abordagem terapêutica. Relativamente à otimização da terapêutica com IBP, conclui-se que a primeira intervenção deve incidir na verificação da adesão e da correta toma do fármaco. O fracionamento para duas tomas diárias constitui a estratégia de otimização mais consensual no caso de resposta parcial. Apesar disso, a duplicação da dose pode também ser útil, reportando-se resultados favoráveis na monitorização de pH, mas não garante necessariamente alívio sintomático. A troca de IBP poderá beneficiar alguns doentes, nomeadamente metabolizadores rápidos, embora a evidência não demonstre clara superioridade entre diferentes IBP. Os *P-CAB* surgem como uma

alternativa promissora em casos selecionados, particularmente quando existe suspeita de metabolismo acelerado ou necessidade de supressão ácida mais potente.

Quanto às terapêuticas endoscópicas, conclui-se que representam uma opção válida em doentes com refluxo objetivamente comprovado e anatomia favorável. Entre estas, as técnicas de resseção endoscópica da mucosa (*ARMS* e variantes) destacam-se como abordagens recentes e inovadoras, baseada no *remodeling* cicatricial da JEG. Os dados atuais apontam para melhoria sintomática e possível redução da dependência de IBP, embora ainda sejam necessários estudos a longo prazo para consolidação da evidência.

No que concerne ao tratamento cirúrgico, a fundoplicatura laparoscópica mantém-se como o tratamento *goldstandard* nos doentes com DRGE comprovada e refratária à terapêutica médica otimizada. A sua eficácia depende de uma criteriosa seleção e de uma adequada avaliação funcional pré-operatória, sendo particularmente benéfica quando existe exposição ácida anormal documentada e boa correlação refluxo-sintoma.

Em síntese, conclui-se que a abordagem terapêutica da DRGEr deve ser progressiva e orientada por evidência objetiva, reservando as intervenções endoscópicas e cirúrgicas para doentes cuidadosamente selecionados após otimização médica adequada.

Tabelas e figuras

Tabela I Classificação de Los Angeles

Adaptado de Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, *et al.* 2015. *The role of endoscopy in the management of GERD*.[16]

Classificação	Grau	Descrição
Los Angeles	A	Uma (ou mais) lesão mucosa não superior a 5 mm que não se estende entre o topo de 2 pregas mucosas.
	B	Uma (ou mais) lesão mucosa > 5 mm que não se estende entre o topo de 2 pregas mucosas.
	C	Uma (ou mais) lesão mucosa que é contínua entre o topo de ≥ 2 pregas mucosas, mas que envolve < 75% da circunferência.
	D	Uma (ou mais) lesão mucosa que envolve pelo menos 75% da circunferência esofágica.

Tabela II Critérios de Praga

Adaptado de Sharma P, Dent J, Armstrong D, *et al.* 2006. *The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria*[38].

Identificação da JEG	Determinada pelo limite proximal das pregas gástricas ou pelo anel de contração imediatamente acima dessas pregas.
Limites do epitélio de Barrett	Devem ser determinadas as profundidades da: 1. Margem proximal do segmento circunferencial do esófago de Barrett. 2. Margem proximal da extensão *tongue-like* mais longa do esófago de Barrett.
Cálculo de 'C'	Diferença entre a profundidade da JEG e a margem proximal da extensão circunferencial do esófago de Barrett.
Cálculo de 'M'	Diferença entre a profundidade da JEG e a margem proximal da extensão *tongue-like* mais longa do esófago de Barrett (excluindo segmentos isolados (“ilhas”) de Barrett).

Tabela III Inibidores da bomba de protões: dose padrão, dose dupla e baixa dose

Adaptado de Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE. 2022. *AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review*[14] e Gastroenterol Hepatol. 2022;20(5):984-994.e1. e NICE. 2019. *Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management* (CG184)[31].

Inibidor da bomba de protões	Dose padrão	Baixa dose/ on demand	Alta dose/ dose dupla
Pantoprazol	40 mg/dia	20 mg/dia	40 mg/bid
Lansoprazol	30 mg/dia	15 mg/dia	30 mg/bid
Omeprazol	40 mg/dia	20 mg/dia	40 mg/bid
Esomeprazol	40 mg/dia	20 mg/dia	40 mg/bid
Rabeprazol	20 mg/dia	10 mg/dia	20 mg/bid
Dexlansoprazol	30 mg/dia		60 mg/dia

Tabela IV Antagonistas dos recetores H2 na DRGE

Adaptado de StatPearls Publishing. 2024. *H2 Blockers*[39].

Antagonistas dos recetores H2	Dose padrão
Famotidina	20 mg/bid
Nizatidina	150 mg/bid
Cimetidina	800 mg/bid 400 mg/4x dia, pelo menos 12 semanas

Tabela V Score de DeMeester

Adaptado de Liu S, Xu M, Yang J*, et al*. 2017. Research on Gastroesophageal Reflux Disease Based on Dynamic Features of Ambulatory 24-Hour Esophageal pH Monitoring. Comput. Math. Methods Med. [40].

Score de DeMeester	**Variável**	
Componentes da monitorização de pH	% Tempo Total pH<4	
	% Tempo em ortostatismo pH<4	
	% Tempo em decúbito pH<4	
	Nº Total de Episódios de Refluxo	
	Nº de Episódios > 5 minutos	
	Episódio mais longo de refluxo (minutos)	
	Pontuação	**Interpretação**
	< 14,72	Normal
	14,72 – 50	DRGE Ligeira
	51 — 100	DRGE Moderada
	> 100	DRGE Grave

Tabela VI Resultados clínicos, eficácia técnica e eventos adversos das técnicas de resseção endoscópica da mucosa

n.r.=não referido, IC 95% = Intervalo de Confiança a 95%. I^2 = Índice de heterogeneidade.

Adaptado de Desai M, Ruan W, Thosani NC, *et al.* 2025. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the diagnosis and management of GERD: methodology and review of evidence*[6], Zhu X, Shen J. 2024. *Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease*[18], Davis TA, Gyawali CP. 2024. *Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management*[24] *e* Garg R, Mohammed A, Singh A, *et al.* 2022. *Anti-reflux mucosectomy for refractory gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis*[35].

Autores	Técnica	Estudos incluídos (n)	Amostra (N)	Sucesso técnico	Resposta clínica	Taxa de eventos adversos	Eventos adversos específicos	Outros resultados
Desai M, Ruan W, Thosani NC, *et al*[6]	ARMS	10	307	**97,7%** (IC 95%: 94,6-99,0)	**Global: 80,1%** (IC 95%: 61,6-91,0) **Completa/ suspensão IBP: 65,3%** (IC 95%: 51,4-77,0) **Parcial/ redução IBP: 21,5%** (IC 95%: 14,2-31,2)	**17,2%** (IC 95%: 13,1-22,2)	**Disfagia/ Estenose: 11,4%** **Hemorragia: 5,0%**	**Pontuações de GERD HRQL** (MD= 14,9, P<0,001), **GERD-Q** (MD = 4,85, P<0,001) e **TEA médio** (MD = 2,39, P=0,01) diminuíram significativa-mente após ARMS
	ARMA	3	130	n.r.	**Global: 81%** (a curto prazo) (IC 95%: 56-97), I^2 = 0%	**13%** (IC 95%: 7-20); I^2=0%	**Disfagia com necessidade de intervenção: 10%** (IC 95%: 4-16); I^2=0%	Sucesso de 72,2% aos 3 anos (1 estudo)
Davis TA,	ARMS-B e ARMA				**Taxa de sucesso combinada 73,8%** (a curto prazo)		**Disfagia com necessidade de dilatação: 10%** **Perfuração: 2,2%**	
Garg R,	ARMS (geral)	10		**97,7%** (IC 95%: 94,6-99,0),I^2=0,	**Global: 80,1%** (IC 95%: 61,6-91,0), I^2=84.9, 10 estudos	**17,2%** (IC 95%: 13,1-22,2),	**Disfagia/ Estenose: 11,4%** (IC 95%: 8,2 -	**TEA médio pós-ARMS:** diminuiu significativa-

Autores	Técnica	Estudos incluídos (n) Amostra (N)	Sucesso técnico	Resposta clínica	Taxa de eventos adversos	Eventos adversos específicos	Outros resultados
			10 estudos	**Completa/ suspensão de IBP: 65,3%** (IC 95%: 51,4-77,0), I^2=73,1, 10 estudos **Parcial/ redução IBP: 21,5%** (IC 95%: 14,2-31,2), I^2=25.5, 7 estudos	I^2=1,9 10 estudos	15,7), I^2=0, 10 estudos **Hemorragia: 5,0%** (IC 95%: 1,9 – 12,3), I^2=51,3, 10 estudos	mente em 2,39% (IC 95%: 0,47–4,3, I^2=74%, P=0,01) **Score de DeMeester pós e pré-ARMS** (3 estudos): 36,02 (IC 95%, –8,83 a 80,87, I^2=99, P=0,12) **Pontuações de GERD-HRQL e GERD-Q pós-ARM:** diminuição evidente, embora sem significância estatística. **Resseção em forma de crescente:** maior risco de disfagia do que resseção em forma de borboleta (12/81 e 1/21, respetiva-mente).
	ARMS sem banda (subgrupo)	6	**98,1%** (IC 95%: 94,3 - 99,4), I^2=0, 6 estudos	**Global: 79,2%** (IC 95%: 53,3 - 92,7), I^2=89, 6 estudos **Completa/ suspensão IBP: 63,4%** (IC 95%: 45,0 - 77,1), I^2=68,5, 6 estudos **Parcial/ redução IBP: 24,5%** (IC 95%: 14,9 - 37,7), I^2=0, 3 estudos	**16,5%** (IC 95%: 11,8 - 22,5), I^2=24, 7, 6 estu-dos	**Disfagia: 10,5%** (IC 95%: 7,1 - 15,3), I^2=0, 6 estudos **Hemorragia: 4,4%** (IC 95%: 1,2 - 15,1), I^2=69,7, 6 estudos	
	ARMS-B (subgrupo)	4	**96,8%** (IC 95%: 88,0 - 99,2), I^2=0, 4 estudos	**Global: 81,7%** (IC 95%: 49,0 - 95,4), I^2=54,9, 4 estudos **Completa/ suspensão IBP: 71,6%** (IC 95%: 46,4 - 88,0), I^2=79,6, 4 estudos **Parcial/ redução IBP: 15,3%** (IC 95%: 6,6 - 31,7),	**20,7%** (IC 95%: 12,5 - 32,4), I^2=0, 4 estu-dos	**Disfagia: 15,4%** (IC 95%: 8,4 - 26,5), I^2=0, 4 estudos **Hemorragia: 5,9%** (IC 95%: 1,2 - 24,4), I^2=0, 4 estudos	

Autores	Técnica	Estudos incluídos (n)	Amostra (N)	Sucesso técnico	Resposta clínica	Taxa de eventos adversos	Eventos adversos específicos	Outros resultados
					I^2=45,4, 4 estudos			
Zhu X, Shen J[18]	ARMS	5	10-109		**Global: 39-100%**	**0-20%**	**Disfagia: 2-12,8%** **Hemorragia: 0-1,8%** **Outros: 0-13,3%**	**GERD-HRQL (Pré vs Pós)**: 40,4→7,6, 1 estudo **Uso de IBP pós-OP:** 23,1% a 100% descontinuaram **DeMeester:** 64,4→24,9; 85,8→5,9 **TEA (%):** 29,1→3,1; 10,4→7,4; 20,8 → 6,9 **GERD-Q:** 10,6→3,4; 11,1→6,8 **Uso de IBP pós-OP:** 63% a 69% descontinuaram **DeMeester:** 14,3→7,7; 76,8→14,3 **TEA (%):** 3,1→1,8
	ARMS-C	2	33; 62		**Global: 89-94%**	**6,1-14,5%**	**Disfagia: 6,1-8,1%** **Hemorragia: 0%** **Outros: 0-6,5%**	
	ARMS-B	4	6-33		**Global: 50-91%**	**15,2-33%**	**Disfagia: 9,1-15,8%** **Hemorragia: 3-16,7%** **Outros: 0-5,3%**	**GERD-HRQL:** melhoria; 16→6; 25,6→16,8; 30,6 → 6,8 **GERD-Q:** 12,5→9; 13,3→6,2 **Uso de IBP pós-OP:** 16,6 % a

Autores	Técnica	Estudos incluídos (n)	Amostra (N)	Sucesso técnico	Resposta clínica	Taxa de eventos adversos	Eventos adversos específicos	Outros resultados
								90,9% descontinuaram **DeMeester e TEA:** n.r.
	ARMA	2	12; 108		**Global: 89-100%**	**8,3-13%**	**Disfagia: 8,3-13%**	**GERD-HRQL:** 30,5→12; 36,5→10 **Uso de IBP pós-OP:** 41,6% e 78,6% descontinuaram **DeMeester:** 33,5→2,8; 42,5 →9,1 **TEA(%):** 9→0,5 18,8→2,8
	PECC	1	16		**Global: 100%**	**40%**	**Disfagia: 30% Outros: 10%**	**GERD-HRQL:** 36,5 →10,0 **Uso de IBP pós-OP:** n.r. **DeMeester:** 125,5→ 20,32 **TEA(%):** 35,55→ 4,72
	RAP	1	10		**Global: 100%**	**10%**	**Disfagia: 10%**	**GERD-HRQL:** 26,6→4,3 **Uso de IBP pós-OP:** 60% descontinuaram **DeMeester e TEA:** n.r.

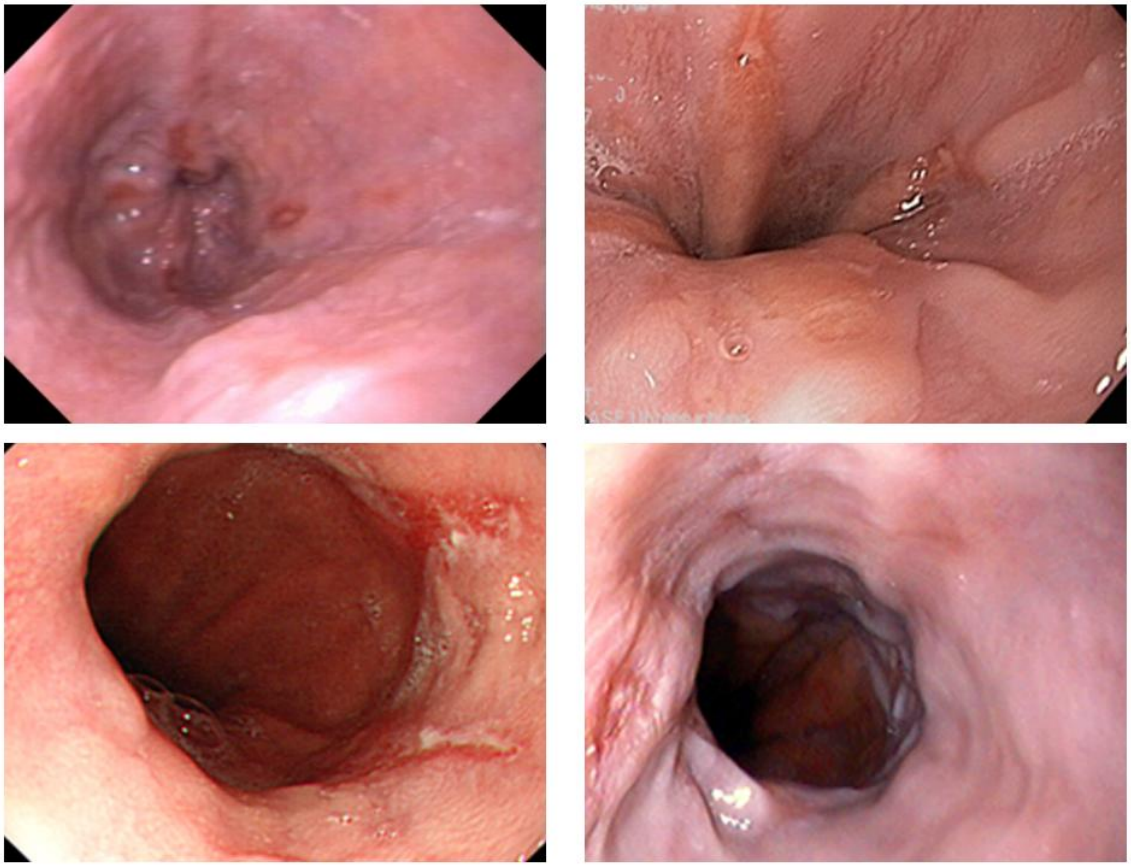


Figura 1 ***Classificação LA grau A.*** Uma ou várias erosões limitadas à(s) prega(s) da mucosa e com extensão não superior a 5 mm.

Fonte: Endoscopy Campus. *Reflux Esophagitis: Los Angeles Classification*[41].

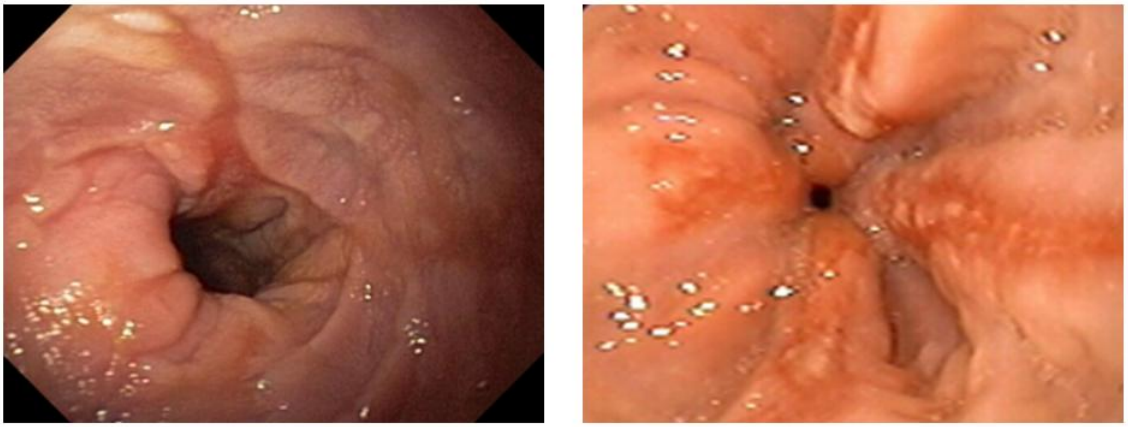


Figura 2 ***Classificação LA grau B.*** Uma ou várias erosões limitadas à(s) prega(s) da mucosa e com extensão superior a 5 mm.

Fonte: Endoscopy Campus. *Reflux Esophagitis: Los Angeles Classification*[41].

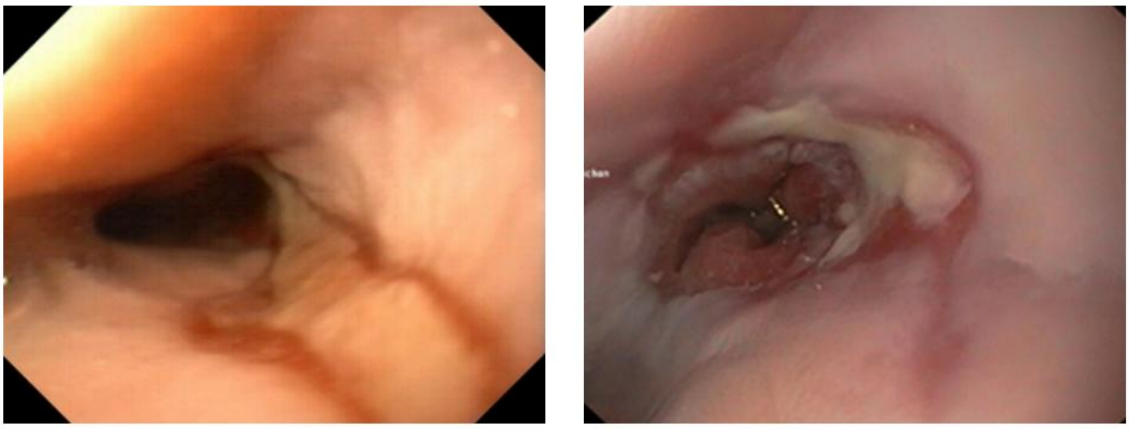


Figura 3 ***Classificação LA grau C.*** Erosão(ões) que se estendem pelas pregas da mucosa, mas em menos de três quartos da circunferência.

Fonte: Endoscopy Campus. *Reflux Esophagitis: Los Angeles Classification*[41].

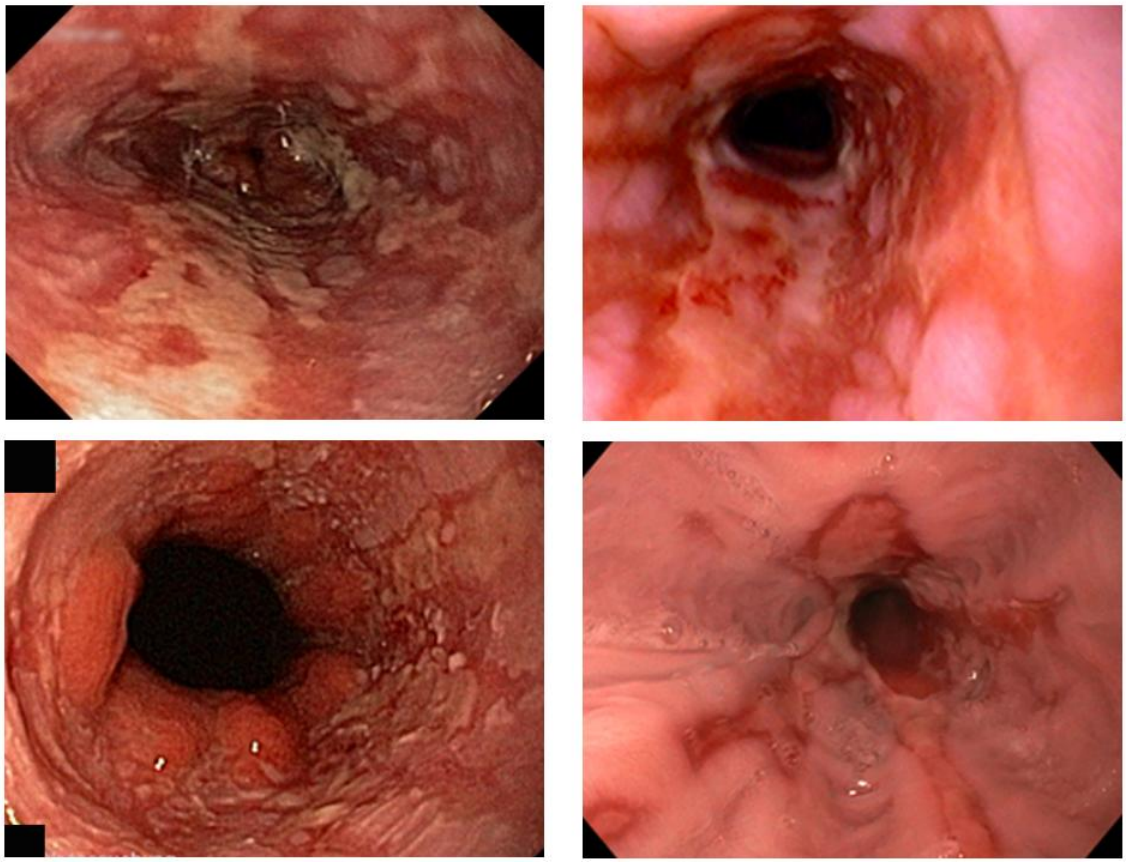


Figura 4 ***Classificação de LA grau D.*** Erosões confluentes que se estendem por mais de três quartos da circunferência.

Fonte: Endoscopy Campus. *Reflux Esophagitis: Los Angeles Classification*[41].

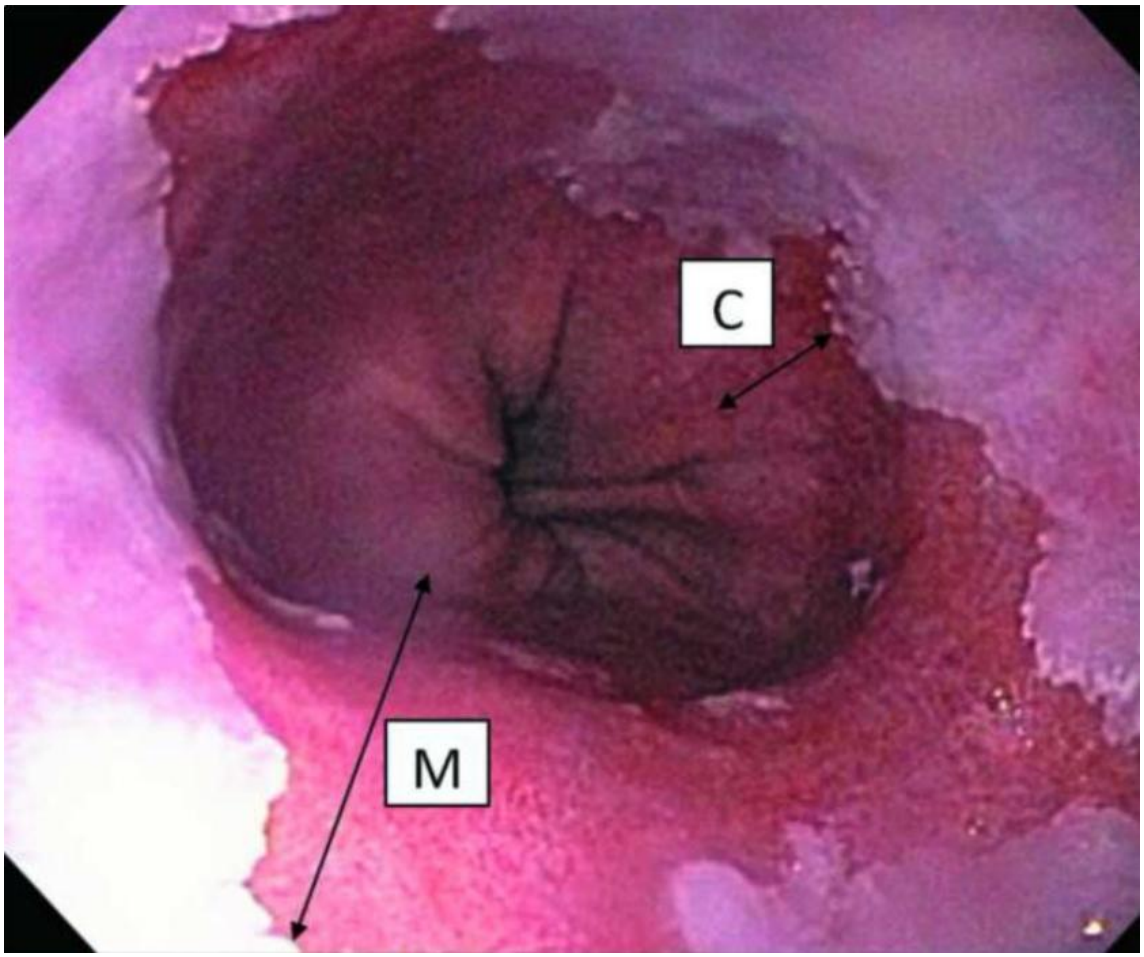


Figura 5 ***Imagem endoscópica de esófago de Barrett.*** C: extensão da metaplasia circunferencial; M: extensão máxima da metaplasia, de acordo com os Critérios de Praga.

Fonte: Vahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MB, *et al.* 2012. Validation of the Prague C & M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study[42].

ID da licença de reprodução: 1723037-1

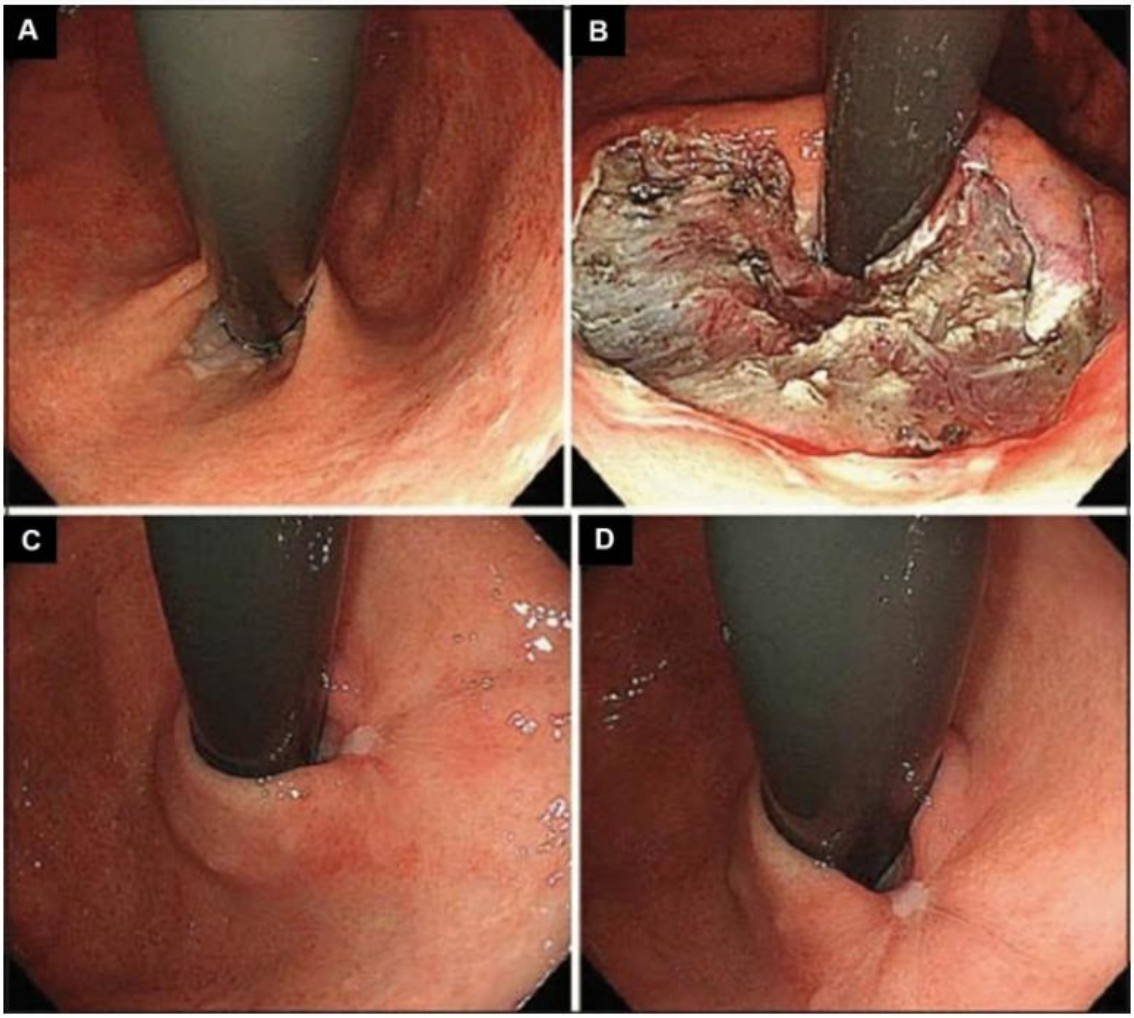


Figura 6 **Mucosectomia antirrefluxo *(ARMS).*** **A.** Antes da *ARMS*. **B.** Imediatamente após o procedimento. Observa-se uma úlcera artificial circunferencial na pequena curvatura após *ARMS*, e a válvula mucosa na grande curvatura que foi preservada. **C, D.** Aspeto após 2 meses. Válvula mucosa bem definida na pequena curvatura.

Fonte: Zhu X, Shen J. 2024. *Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease*[18].

ID da licença de reprodução: 1721145-1

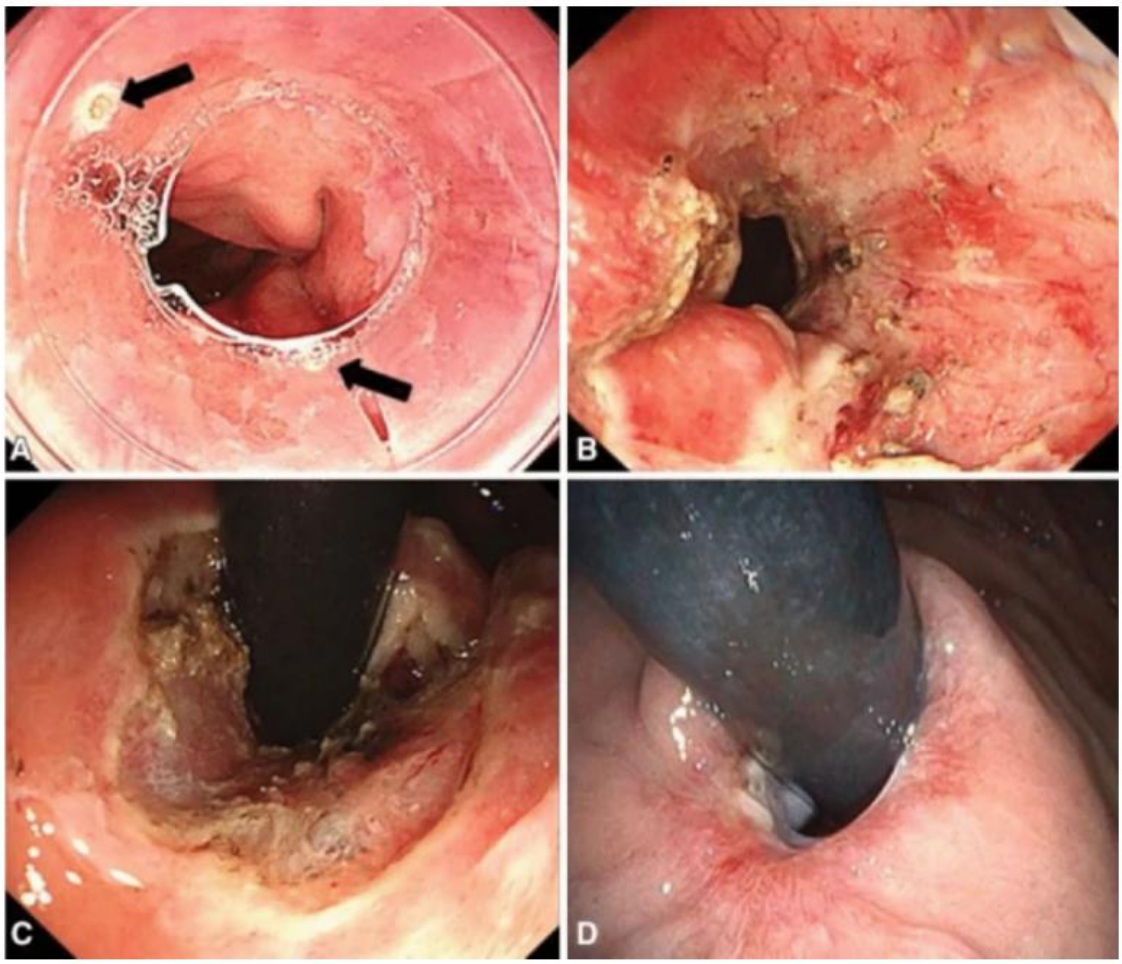


Figura 7 **Mucosectomia antirrefluxo com *cap (ARMS-C).*** **A.** Antes da *ARMS-C*. As setas mostram a lesão marcada com coagulação por árgon plasma às 10h e 6h. **B, C.** A mucosa foi ressecada em aproximadamente 270°. **D.** Seis meses após a *ARMS-C*.

Fonte: Zhu X, Shen J. 2024. *Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease*[18].

ID da licença de reprodução: 1721145-1

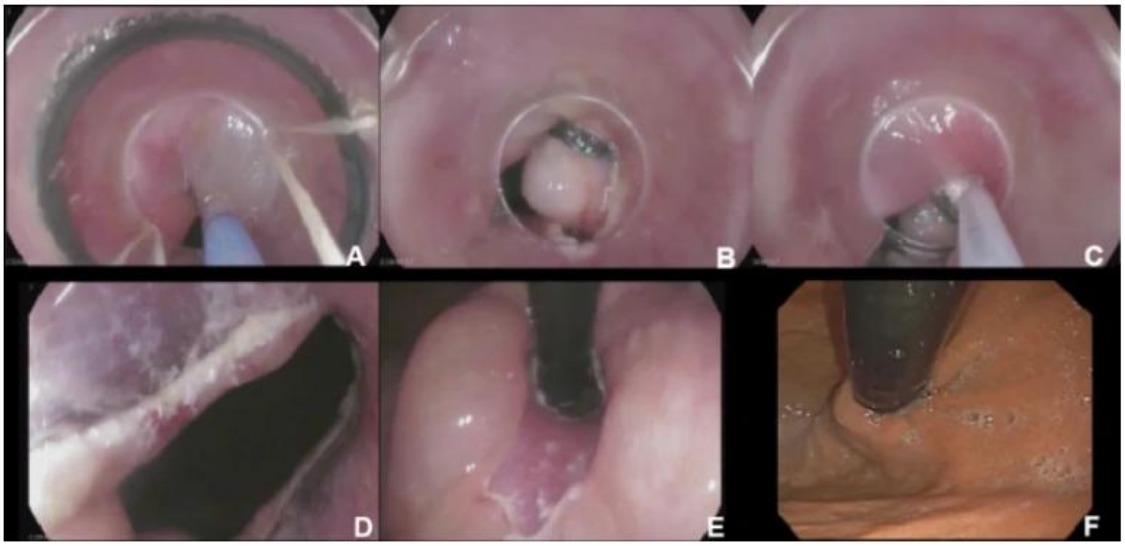


Figura 8 **Mucosectomia antirrefluxo com banda *(ARMS-B).*** **A.** Injeção submucosa. **B.** Ligadura com banda. **C.** Mucosectomia sob a banda. **D.** Vista frontal da mucosectomia do cárdia. **E.** Vista em retroflexão da mucosectomia do cárdia. **F.** Aspeto após 3 meses.

Fonte: Zhu X, Shen J. 2024. *Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease*[18].

ID da licença de reprodução: 1721145-1

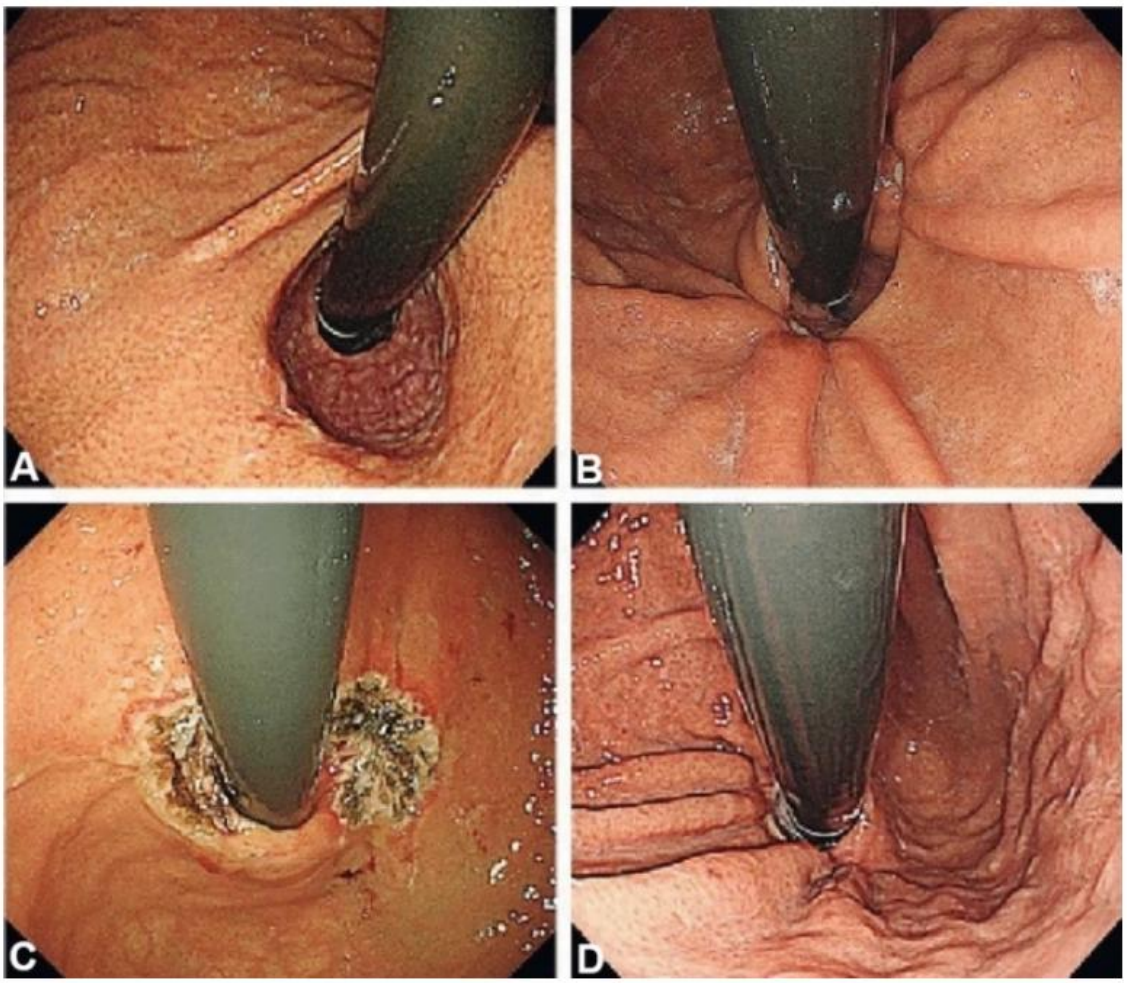


Figura 9 **Ablação mucosa antirrefluxo *(ARMA).*** **A.** Antes do procedimento. **B.** Pós-*ARMA*. **C.** Imediatamente após o procedimento. **D.** Aparência 1 mês após *ARMA*.

Fonte: Zhu X, Shen J. 2024. *Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease*[18].

ID da licença de reprodução: 1721145-1

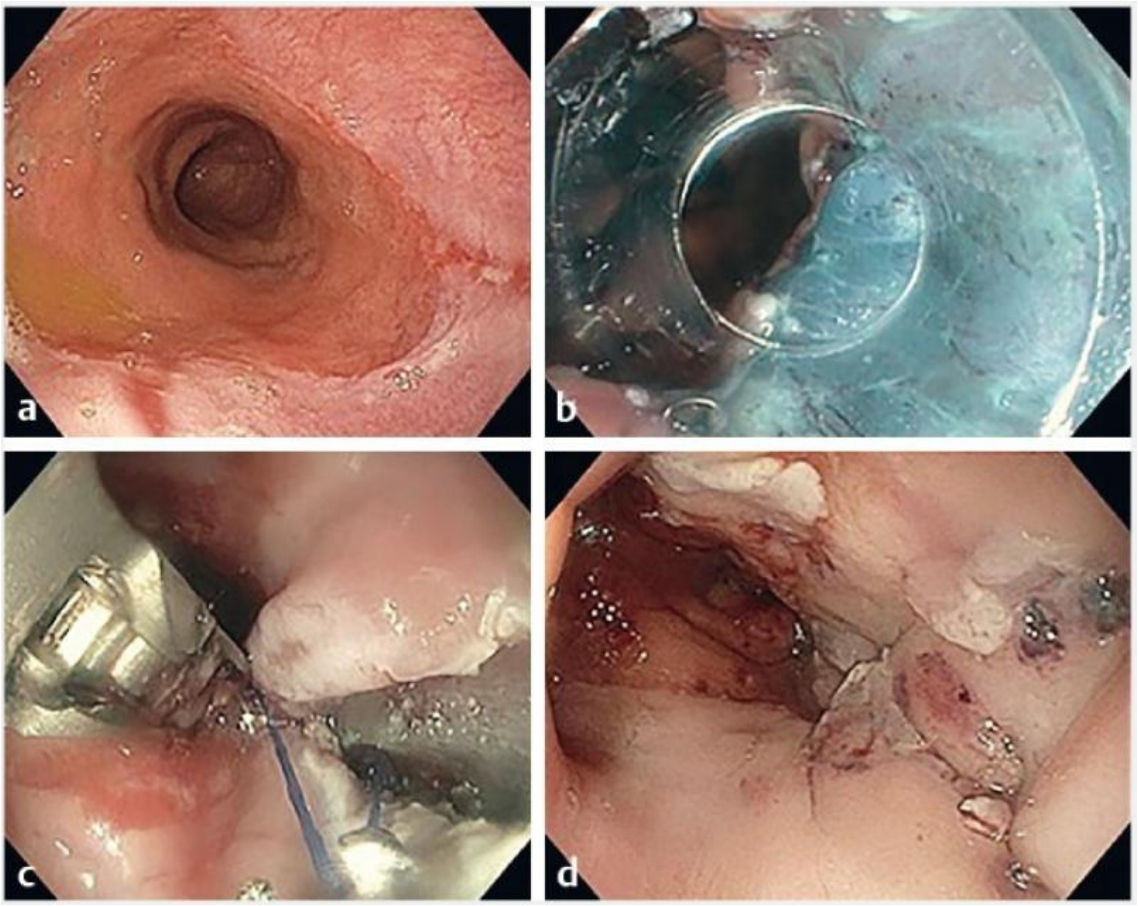


Figura 10 **Resseção e plicatura transmural *(RAP).*** **A.** Pequena hérnia do hiato e esofagite de refluxo LA grau A. **B.** REM com dispositivo *Duette* sobre o eixo posteromedial direito após elevação com cromogelofusina-adrenalina. **C.** Plicatura e encerramento do defeito da REM com dispositivo *Overstitch*. **D.** Conclusão do procedimento *RAP* com encerramento total do defeito da REM.

Fonte: Walsh PR, Lamba M, Benias P, Lafta A, Hopkins G. 2021. *Feasibility of resection and plication "RAP" technique for management of medically refractory GERD in patients with altered gastric anatomy*[43].

ID da licença de reprodução: 1721147-1

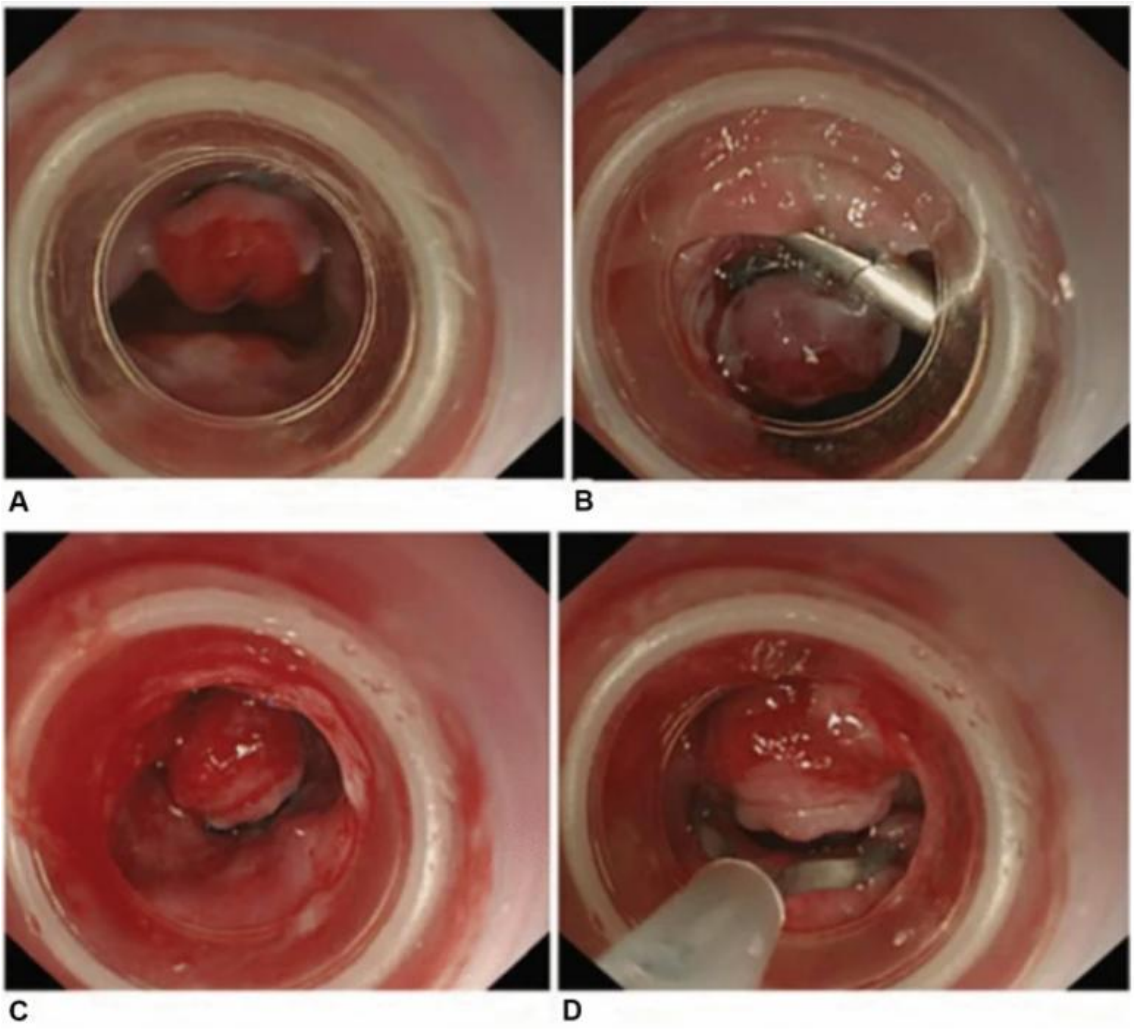


Figura 11 **Constrição do cárdia endoscópica peroral *(PECC).*** **A, C.** Posicionamento de dois dispositivos de ligadura de banda única na grande e pequena curvatura do cárdia. **B, D.** Fixação de dois clips nas extremidades dos dispositivos de ligadura.

Fonte: Zhu X, Shen J. 2024. *Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease*[18].

ID da licença de reprodução: 1721145-1

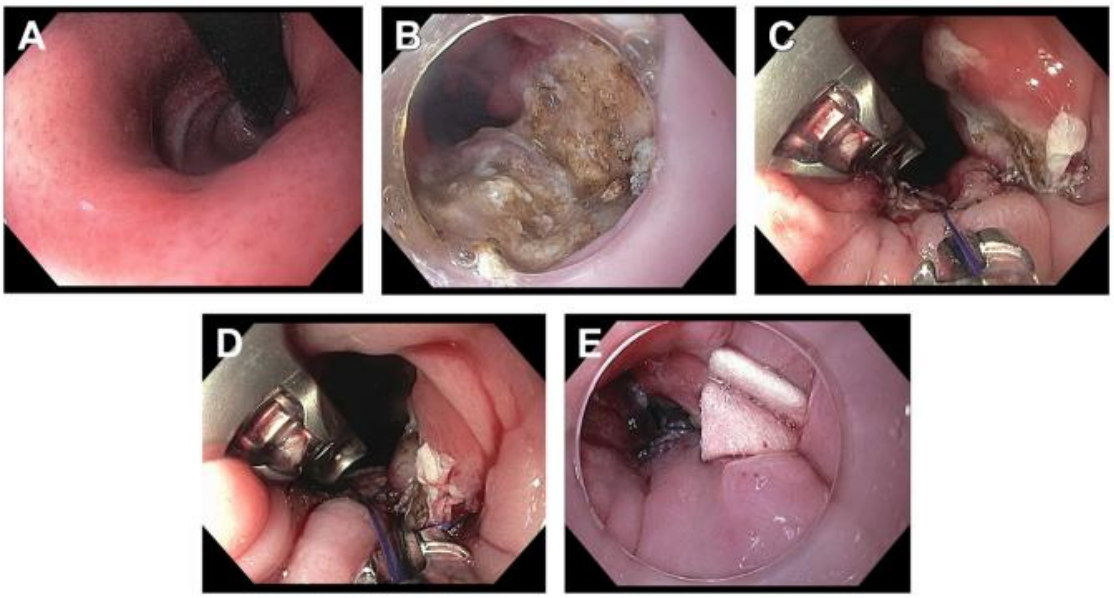


Figura 12 **Ablação da mucosa com sutura da JEG *(MASE)*** *num doente após bypass gástrico.* **A.** Vista em retroflexão, evidenciando JEG com disrupção moderada (grau 3 na classificação da *American Foregut Society).* **B.** Ablação da mucosa ao longo da face posterior da pequena curvatura, da posição das 7 horas às 3 horas. **C.** Início da primeira sutura num padrão semelhante ao *RAP.* **D.** Final do posicionamento da primeira sutura. **E.** Posicionamento da segunda sutura semelhante ao *RAP*, com a âncora da agulha de sutura suportada por um *pledget* branco.

Fonte: Nguyen P, Phan J, Chang KJ. 2025. *Endoscopic Management of Reflux*[44].

ID da licença de reprodução: 1723037-2

Bibliografia

1. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol. 2022;117(1):27-56.
2. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N*, et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. J Gastroenterol. 2022;57(4):267-285.
3. Subramanian CR, Triadafilopoulos G. Refractory gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Rep (Oxf). 2015;3(1):41-53.
4. Gupta SGM *Acid Reflux / GERD (gastroesophageal reflux disease)*. 2025.
5. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P*, et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. 2015;
6. Desai M, Ruan W, Thosani NC*, et al.* American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the diagnosis and management of GERD: methodology and review of evidence. VideoGIE. 2025;10(2):81-137.
7. Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. Med Clin North Am. 2019;103(1):15-27.
8. Slater BJ, Collings A, Dirks R*, et al.* Multi-society consensus conference and guideline on the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). Surg Endosc. 2023;37(2):781-806.
9. Rettura F, Bronzini F, Campigotto M*, et al.* Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. Front Med (Lausanne). 2021;8:765061.
10. Naik RD, Meyers MH, Vaezi MF. Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2020;16(4):196-205.
11. Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. Clin Exp Gastroenterol. 2018;11:119-134.
12. Kahrilas PJ *Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults*. 2024.
13. Patel A, Yadlapati R. Diagnosis and Management of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2021;17(7):305-315.
14. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(5):984-994.e1.
15. Chen JW, Vela MF, Peterson KA, Carlson DA. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(6):1414-1421.e3.
16. Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD*, et al.* The role of endoscopy in the management of GERD. Gastrointestinal Endoscopy. 2015;81(6):1305-1310.
17. Kahrilas PJ *Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease*. 2024.
18. Zhu X, Shen J. Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease. Eur J Med Res. 2024;29(1):185.
19. Kahrilas PJ *Initial management of gastroesophageal reflux disease in adults*. 2025.
20. Fass R *Approach to refractory gastroesophageal reflux disease in adults*. 2025.
21. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R*, et al.* Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. Gut. 2024;73(2):361-371.
22. Trudgill NJ, Sifrim D, Sweis R*, et al.* British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. Gut. 2019;68(10):1731-1750.
23. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR*, et al.* Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0(©). Neurogastroenterol Motil. 2021;33(1):e14058.
24. Davis TA, Gyawali CP. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management. J Neurogastroenterol Motil. 2024;30(1):17-28.

25. Desprez C, Roman S, Leroi AM, Gourcerol G. The use of impedance planimetry (Endoscopic Functional Lumen Imaging Probe, EndoFLIP(®)) in the gastrointestinal tract: A systematic review. Neurogastroenterol Motil. 2020;32(9):e13980.
26. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P*, et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. J Clin Gastroenterol. 2017;51(6):467-478.
27. Spechler SJ *Barrett's esophagus: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis*. 2025.
28. Stuart J Spechler RFS *Barrett's esophagus: Surveillance and management*. 2025.
29. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017;152(4):706-715.
30. Kahrilas PJ *Complications of gastroesophageal reflux in adults*. 2024.
31. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management (CG184) (Internet). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Disponível em:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552570/pdf/Bookshelf_NBK552570.pdf; Consultado pela última vez a 2025/10/09.
32. Scarpignato C, Hunt RH. Potassium-competitive Acid Blockers: Current Clinical Use and Future Developments. Curr Gastroenterol Rep. 2024;26(11):273-293.
33. Endoscopic radiofrequency ablation for gastro-oesophageal reflux disease (IPG461) (Internet). Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Disponível em:https://www.nice.org.uk/guidance/ipg461; Consultado pela última vez a 2025/11/23.
34. Endoluminal gastroplication for gastro-oesophageal reflux disease (IPG753) (Internet). Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Disponível em:https://www.nice.org.uk/guidance/ipg753; Consultado pela última vez a 2025/12/21.
35. Garg R, Mohammed A, Singh A*, et al.* Anti-reflux mucosectomy for refractory gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. 2022;10(6):E854-e864.
36. Al Talalwah N, Woodward S. Gastro-oesophageal reflux. Part 1: smoking and alcohol reduction. Br J Nurs. 2013;22(3):140-2, 144-6.
37. Electrical stimulation of the lower oesophageal sphincter for treating gastro-oesophageal reflux disease (IPG540) (Internet). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Disponível em:https://www.nice.org.uk/guidance/IPG540/chapter/6-committee-comments; Consultado pela última vez a 2026/01/08.
38. Sharma P, Dent J, Armstrong D*, et al.* The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. Gastroenterology. 2006;131(5):1392-9.
39. H2 Blockers (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Disponível em:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525994/; Consultado pela última vez a 2025/11/26.
40. Liu S, Xu M, Yang J*, et al.* Research on Gastroesophageal Reflux Disease Based on Dynamic Features of Ambulatory 24-Hour Esophageal pH Monitoring. Comput. Math. Methods Med. 2017;2017:9239074.
41. Reflux Esophagitis: Los Angeles Classification (Internet). Würzburg: Endoscopy Campus; Disponível em:https://www.endoscopy-campus.com/en/classifications/reflux-esophagitis-los-angeles-classification/; Consultado pela última vez a.
42. Vahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MB*, et al.* Validation of the Prague C & M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study. Gastrointest Endosc. 2012;75(2):236-41.
43. Walsh PR, Lamba M, Benias P, Lafta A, Hopkins G. Feasibility of resection and plication "RAP" technique for management of medically refractory GERD in patients with altered gastric anatomy. Endosc Int Open. 2021;9(10):E1549-e1555.

44. Nguyen P, Phan J, Chang KJ. Endoscopic Management of Reflux. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2025;35(3):603-621.

INSTITUTO DE **CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**