



CIRURGIA LAPAROSCÓPICA ANTI-REFLUXO: PERGUNTAS ANTIGAS FORAM RESPONDIDAS ? É ÚTIL NOS SINTOMAS EXTRA-ESOFÁGICOS ?

LAPAROSCOPIC ANTIREFLUX SURGERY: ARE OLD QUESTIONS ANSWERED? USEFUL FOR EXTRA-ESOPHAGEAL SYMPTOMS?

Marco G. PATTI¹ and Fernando Augusto Mardiros HERBELLA²

RESUMO – RACIONAL: A doença do refluxo gastroesofágico geralmente está associada a sintomas esofágicos ou típicos, como azia, regurgitação e disfagia. No entanto, existem hoje evidências crescentes, que o refluxo gastroesofágico também pode causar problemas extraesofágicos ou atípicos, como tosse, pneumonia por aspiração e fibrose pulmonar. **OBJETIVO:** discutir a fisiopatologia dos sintomas extraesofágicos, avaliação diagnóstica, complicações e o resultado da cirurgia videolaparoscópica antirrefluxo. **MÉTODOS:** Análise de revisão recente da literatura. **RESULTADOS:** É importante separar os pacientes com sintomas respiratórios em dois grupos distintos: grupo I: pacientes que apresentam sintomas típicos como azia e sintomas respiratórios e grupo II: pacientes que apresentam apenas sintomas respiratórios, nos quais o refluxo é silencioso. **CONCLUSÕES:** O refluxo gastroesofágico pode causar sintomas respiratórios além dos sintomas esofágicos típicos. Elevado índice de suspeita deve estar presente e uma avaliação completa deve ser feita para diagnosticar se o refluxo patológico está presente e se ele se estende ao esôfago proximal ou faringe. A cirurgia anti-refluxo nesses pacientes deve ser considerada, pois é segura e eficaz. **DESCRITORES:** Doença do refluxo gastroesofágico. Fibrose pulmonar idiopática. Manometria. Fundoplicatura.

Mensagem central

É importante identificar pacientes com refluxo gastroesofágico que apresentam apenas sintomas respiratórios, nos quais o refluxo é silencioso. Elevado índice de suspeita deve estar presente e uma avaliação completa deve ser feita para diagnosticar se o refluxo patológico está presente e se ele se estende ao esôfago proximal ou faringe.

Perspectivas

A cirurgia videolaparoscópica anti-refluxo nesses pacientes deve ser considerada, pois é segura e eficaz.

ABSTRACT – BACKGROUND: Gastroesophageal reflux disease is usually associated with esophageal or typical symptoms such as heartburn, regurgitation, and dysphagia. However, there is today mounting evidence that gastroesophageal reflux can also cause extra-esophageal or atypical problems such as cough, aspiration pneumonia, and pulmonary fibrosis. **AIM:** The aim of this study was to discuss the pathophysiology of extra-esophageal symptoms, the diagnostic evaluation, complications, and the outcome of video laparoscopic antireflux surgery. **METHODS:** This study analyzes the recent literature review. **RESULTS:** It is important to separate patients with respiratory symptoms into two different groups: *group I:* patients having typical symptoms such as heartburn and respiratory symptoms, and *group II:* patients having respiratory symptoms only, in whom reflux is otherwise silent. **CONCLUSIONS:** Gastroesophageal reflux can cause respiratory symptoms in addition to esophageal typical symptoms. High index of suspicion should be present, and a complete workup was done to diagnose whether pathologic reflux is present and whether it extends to the proximal esophagus or pharynx. Antireflux surgery in these patients should be considered, as it is safe and effective.

HEADINGS: Gastroesophageal Reflux. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Manometry. Fundoplication.



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado no ¹Department of Medicine and Surgery, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA e ²Departamento de Cirurgia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Sao Paulo, Brasil

Como citar esse artigo: Patti MG, Herbella FAM. Cirurgia laparoscópica anti-refluxo: perguntas antigas foram respondidas ? É útil nos sintomas extra-esofágicos ? ABCD Arq Bras Cir Dig. 2021;34(4):e1632. <https://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1632>

Correspondência:
Marco G. Patti, MD, FACS.
Email: marco.patti@gmail.com

Conflito de interesse: nenhum
Financiamento: nenhum
Recebido: 22/07/2021
Aceito: 28/09/2021

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) geralmente está associada a sintomas esofágicos ou típicos, como azia, regurgitação e disfagia. No entanto, existem hoje evidências crescentes de que o refluxo gastroesofágico também pode causar problemas extraesofágicos ou atípicos, particularmente complicações respiratórias, como tosse e pneumonia por aspiração. Evidências recentes também sugerem que a DRGE pode estar implicada - sozinha ou em combinação com outros fatores - na gênese da fibrose pulmonar idiopática (FPI).

A chave para o sucesso do tratamento é uma compreensão clara da fisiopatologia do refluxo, uma avaliação completa e a execução de uma funduplicatura eficaz.

MÉTODOS

Fisiopatologia

Existem duas teorias aceitas para explicar como o refluxo pode causar sintomas respiratórios: a teoria do reflexo e a teoria do refluxo.

De acordo com a teoria do reflexo, a estimulação da mucosa esofágica pode levar ao desencadeamento dos nervos vagos. A estimulação vagal, por sua vez, causaria broncoconstrição e os pacientes teriam tosse ou asma.

Na teoria do refluxo, o ácido pode atingir a parte superior do esôfago e, eventualmente, a microaspiração pode causar sintomas respiratórios e danos aos pulmões.

Em 1993, descrevemos pela primeira vez "Refluxo Gastroesofágico Alto" (H-RGE) e caracterizamos seus aspectos clínicos e funcionais¹³. Após a manometria esofágica, os pacientes foram submetidos à pHmetria ambulatorial, por meio de cateter especial com dois sensores de antimônio localizados 5 e 20 cm acima da borda superior do esfíncter esofágico inferior (EEI), determinado manometricamente. Clinicamente, os pacientes com H-RGE apresentavam laringite, aspiração pulmonar e rouquidão. Curiosamente, a azia não estava presente em muitos desses pacientes.

Fisiologicamente, esses pacientes freqüentemente apresentavam um distúrbio motor pan-esofágico envolvendo o EEI, o peristaltismo e o esfíncter esofágico superior (EES). O EEI tinha tonus menor e era mais curto, a amplitude do peristaltismo eram menores tanto no esôfago distal quanto proximal, com maior incidência de ondas simultâneas e a pressão de repouso do EES era menor.

Sweet et al. estudaram por manometria e pHmetria 109 pacientes aguardando transplante pulmonar¹⁹ e descobriram que pacientes com refluxo patológico tinham alta prevalência de EEI hipotensivo (55%) e peristaltismo esofágico prejudicado (47%). O refluxo distal esteve presente em 68% dos pacientes e o refluxo proximal em 37%, sugerindo a possibilidade de microaspiração.

Sabe-se que o refluxo determina danos à mucosa, desde a esofagite até o esôfago de Barrett, criando, portanto, um ciclo vicioso, pois pode promover motilidade esofágica ineficaz (MEI) e piorar a exposição esofágica ao ácido. Diener et al. revisaram os achados da manometria esofágica entre 1.006 pacientes consecutivos com refluxo patológico, conforme demonstrado pelo monitoramento ambulatorial do pH⁵. O peristaltismo era normal em 56% dos pacientes, MEI (amplitude do peristaltismo <30 mmHg ou > 30% das ondas simultâneas) estava presente em 21% e um distúrbio inespecífico da motilidade esofágica estava presente em 25% dos pacientes. Em comparação com os outros dois grupos, os pacientes com MEI apresentaram refluxo mais grave, *clearance* de ácido mais lento, piores lesões da mucosa e sintomas respiratórios mais frequentes.

Outros fatores desempenham um papel na patogênese da DRGE. Schlottmann et al. mostraram que a presença e o tamanho de uma hérnia hiatal determinam peristaltismo mais fraco e pior refluxo ácido, e que pacientes com hérnia hiatal > 5 cm apresentam sintomas respiratórios com mais frequência¹⁸. A obesidade também desempenha um papel importante, pois determina um aumento do gradiente de pressão transdiafragmática que pode superar a resistência do EEI³. Herbella et al. mostraram que em pacientes com obesidade mórbida para cada aumento de 5 pontos no índice de massa corporal, havia um aumento de 3 pontos no escore de refluxo⁷.

Finalmente, é muito importante do ponto de vista terapêutico lembrar que ácido e bile estão presentes no refluxado gástrico, mas os medicamentos disponíveis hoje só podem diminuir ou bloquear o componente ácido de forma que afetem apenas o pH do refluxado (de ácido a fracamente ácido ou alcalino), mas não o número total de episódios de refluxo¹⁴.

Exames diagnósticos

Investigação completa é necessária para o diagnóstico de DRGE^{2,15}. Os sintomas e a endoscopia (na ausência do esôfago de Barrett), de fato, demonstraram ter baixa sensibilidade e especificidade. Por exemplo, Patti et al. estudaram com manometria e monitoramento de pH (testes de função esofágica - TFE), 822 pacientes com suspeita de DRGE com base na avaliação sintomática e avaliação endoscópica (pacientes com esôfago de Barrett comprovado por biópsia foram excluídos)¹⁵. Trinta por cento dos pacientes (247 pacientes) apresentaram exposição normal ao ácido esofágico (DRGE negativo). Este estudo enfatizou que (1) os sintomas não eram confiáveis no diagnóstico de DRGE; (2) esofagite de baixo grau (graus I e II) diagnosticada foi inespecífica; e (3) apenas o monitoramento do pH identificou pacientes com DRGE. Da mesma forma, Bello et al. realizaram TFE em 136 pacientes encaminhados para cirurgia anti-refluxo². Depois de excluir dois pacientes que tinham acalasia, o refluxo patológico foi encontrado em apenas 78 pacientes (58%).

Em 2013, um *Esophageal Diagnostic Advisory Panel*, composto por gastroenterologistas e cirurgiões, definiu claramente a avaliação pré-operatória ideal antes da cirurgia anti-refluxo⁹. Foi reconhecido que o exame radiológico com bário não é útil para o diagnóstico de DRGE, mas sim para definir a anatomia (presença, tamanho e tipo de hérnia de hiato, estenose). A endoscopia digestiva alta é importante para descartar outras doenças, como gastrite ou esofagite eosinofílica, e para determinar a presença e o grau de lesão da mucosa. No entanto, 50 a 60% dos pacientes com refluxo patológico demonstrado pelo monitoramento do pH não apresentam esofagite. Apenas a presença de esôfago de Barrett, comprovado por biópsia, é diagnóstico de DRGE.

A manometria esofágica não é diagnóstica, mas é importante para descartar um distúrbio primário da motilidade como a acalasia, determinar a posição do LES para a monitorização do pH e caracterizar o peristaltismo, permitindo a escolha da operação anti-refluxo adequada^{4,12}.

O monitoramento ambulatorial do pH (sem medicamentos) é de fundamental importância. Este teste define se o refluxo patológico está presente e se os sintomas referidos pelo paciente são devido ao refluxo. A correlação temporal entre sintomas e episódios de refluxo pode ser estabelecida pelo índice de sintomas ou pela probabilidade de associação dos sintomas. Este teste é particularmente importante em pacientes com sintomas respiratórios, pois frequentemente eles apresentam refluxo silencioso e não sentem azia. A monitoração do pH esofágico pode ser combinada com impedância para detectar refluxo independentemente do pH (ácido, ácido fraco, alcalino)⁸.

A prova definitiva de que está ocorrendo aspiração do conteúdo gástrico é a dosagem de pepsina no lavado

broncoalveolar⁶. Como a pepsina (o pepsinogênio é liberado pelas células gástricas principais e convertido em pepsina pelo ácido clorídrico liberado pelas células parietais) está normalmente ausente no esôfago e na traqueia, é um marcador muito sensível para aspiração.

RESULTADOS

É importante separar os pacientes com sintomas respiratórios em dois grupos diferentes: *grupo I*, pacientes que apresentam sintomas típicos como azia e sintomas respiratórios; e *grupo II*, pacientes que apresentam apenas sintomas respiratórios, nos quais o refluxo é silencioso.

DISCUSSÃO

Cirurgia anti-refluxo

Grupo I. A fundoplicatura laparoscópica controla a azia e a regurgitação em cerca de 90% dos pacientes, mas o efeito nos sintomas respiratórios é menos previsível. A incerteza decorre da dificuldade de determinar no pré-operatório se tosse ou sibilos são causados por refluxo quando o refluxo é mostrado pelo monitoramento do pH. Muitos estudos têm mostrado que TFE's são de importância fundamental.

Patti et al. estudaram o efeito da fundoplicatura laparoscópica nos sintomas respiratórios induzidos pela DRGE¹⁶. Cada paciente foi estudado no pré-operatório por manometria e um monitoramento de pH com duplo canal e a correlação entre tosse e episódios de refluxo no esôfago inferior e superior foi estabelecida (tosse foi considerada devido ao refluxo quando ocorreu durante ou dentro de 3 minutos de um episódio de refluxo). No geral, a azia foi resolvida em 91% dos pacientes, regurgitação em 90%, tosse em 74% e chiado em 64% dos pacientes. Curiosamente, a tosse foi resolvida em 57% dos pacientes quando nenhuma correlação temporal foi encontrada, em 77% dos pacientes quando uma correlação foi encontrada entre tosse e refluxo no esôfago distal, e em 90% dos pacientes quando a tosse se correlacionou com refluxo no esôfago distal e no esôfago proximal. Esses resultados ilustram claramente o valor do monitoramento do pH no estabelecimento de uma correlação entre tosse e refluxo e na previsão do resultado da terapia.

Hoppo et al. estudaram o efeito da cirurgia anti-refluxo em pacientes com tosse crônica e exposição proximal anormal, medida pela impedância intraluminal multicanal hipofaríngea em 49 pacientes com tosse crônica⁹. A exposição anormal ao ácido proximal foi descoberta em 36 dos 49 pacientes (73%). Em um acompanhamento médio de 4,6 meses, 13 dos 16 pacientes submetidos à cirurgia anti-refluxo tiveram resolução da tosse (81%), e 3 pacientes (19%) tiveram melhora significativa. Os autores concluíram que a impedância intraluminal multicanal hipofaríngea melhora a sensibilidade do diagnóstico de refluxo laringofaríngeo e ajuda a prever quais pacientes responderão à cirurgia anti-refluxo. Esses resultados foram confirmados por outros estudos e mostram claramente que, uma vez estabelecida uma relação de causa e efeito entre o refluxo e os sintomas respiratórios, a cirurgia anti-refluxo deve ser a forma primária de tratamento.

Grupo II. No estudo de pacientes aguardando transplante de pulmão, Sweet et al. descobriram que sintomas como azia, regurgitação ou disfagia não distinguem pacientes com e sem refluxo e que cerca de 1/3 dos pacientes que eventualmente apresentavam refluxo eram assintomáticos¹⁹. Como há evidências de que a DRGE desempenha um papel, isoladamente ou em combinação com outros fatores, na gênese da fibrose pulmonar idiopática (FPI), todo paciente com esse diagnóstico,

independentemente dos sintomas, deve ser rastreado com TFE's e o tratamento deve ser iniciado se for constatado que apresentam refluxo patológico^{1,10,11}.

Conforme discutido, o refluxado gástrico é uma mistura de ácido e bile e os medicamentos redutores de ácido atuais apenas alteram o pH do refluxado, mas não bloqueiam o refluxo, pois o número de episódios permanece o mesmo. Com base nessas considerações, e até que medicamentos que possam restaurar a competência da junção gastroesofágica estejam disponíveis, a cirurgia anti-refluxo deve ser a forma primária de tratamento para pacientes com FPI que podem receber anestesia geral.

Pesquisas da *University of California San Francisco* e da *Mayo Clinic* por Lee et al. mostraram que a terapia para DRGE foi associada a maior sobrevida em pacientes com FPI¹⁰. Especificamente, eles mostraram que os medicamentos redutores de ácido estavam associados a uma pontuação de fibrose radiológica mais baixa e maior sobrevida em comparação com pacientes que não tomavam medicamentos e que a maior sobrevida foi observada em pacientes após uma fundoplicatura a Nissen. Esses achados apoiam claramente a hipótese de que a DRGE e a microaspiração podem desempenhar um papel na patogênese da FPI.

Com base nesses dados, um ensaio multicêntrico, randomizado e controlado foi iniciado em 6 centros acadêmicos nos EUA em junho de 2014¹⁷. Nos dois anos seguintes, 58 pacientes com FPI foram randomizados para um *grupo sem cirurgia* (29 pacientes) ou para um *grupo com cirurgia* (29 pacientes). O desfecho primário foi a avaliação da prova de função pulmonar (PFP) aos 48 meses, que foi feita em 20 pacientes e 27 pacientes, respectivamente. Os resultados mostraram que não houve efeito sobre a PFP pelo tratamento, mas que exacerbações agudas, hospitalizações relacionadas à respiração e óbito foram menos comuns no *grupo com cirurgia*.

No geral, a cirurgia anti-refluxo foi segura e bem tolerada. Mesmo que o desfecho primário de mudança na PFP tenha falhado em alcançar significância estatística, é importante notar que este estudo foi inconsistente, pois 400 pacientes, em vez de 58, foram necessários

CONCLUSÕES

O refluxo gastroesofágico pode causar sintomas respiratórios, além dos sintomas mais típicos. Como sintomas como azia e regurgitação têm baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DRGE e o refluxo pode ser silencioso em muitos pacientes, um alto índice de suspeita deve estar presente e uma avaliação completa deve ser feita para diagnosticar se o refluxo patológico está presente e se estende-se ao esôfago proximal ou faringe. Finalmente, a cirurgia anti-refluxo deve ser considerada nesses pacientes, pois é segura e eficaz.

REFERÊNCIAS

- Allaix ME, Rebecchi F, Morino M, Schlottmann F, Patti MG. Gastroesophageal Reflux and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *World J Surg.* 2017;41(7):1691-1697. doi: 10.1007/s00268-017-3956-0.
- Bello B, Zoccali M, Gullo R, Allaix ME, Herbella FA, Gasparaitis A, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease and antireflux surgery - what is the proper preoperative work-up? *J Gastrointest Surg.* 2013;17(1):14-20. doi: 10.1007/s11605-012-2057-5.
- DelGrande LM, Herbella FAM, Patti MG. The Role of the Transdiaphragmatic Pressure Gradient (TGP) in the Pathophysiology of Proximal Reflux. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(2):351-356. doi: 10.1007/s11605-020-04849-3.

4. Dib VRM, Ramos AC, Kawahara NT, Campos JM, Marchesini JC, Galvão-Neto M, Guimarães AGDP, Picanço-Junior AP, Domene CE. Does weight gain, throughout 15 years follow-up after Nissen laparoscopic fundoplication, compromise reflux symptoms control? *Arq Bras Cir Dig.* 2020;33(1):e1488. doi: 10.1590/0102-672020190001e1488.
5. Diener U, Patti MG, Molena D, Fisichella PM, Way LW. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2001;5(3):260-5. doi: 10.1016/s1091-255x(01)80046-9.
6. Fisichella PM, Davis CS, Lundberg PW, Lowery E, Burnham EL, Alex CG, et al. The protective role of laparoscopic antireflux surgery against aspiration of pepsin after lung transplantation. *Surgery.* 2011;150(4):598-606. doi: 10.1016/j.surg.2011.07.053.
7. Herbella FA, Sweet MP, Tedesco P, Nipomnick I, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease and obesity. Pathophysiology and implications for treatment. *J Gastrointest Surg* 2007;11:286-290. doi: 10.1007/s11605-007-0097-z.
8. Hoppo T, Komatsu Y, Jobe BA. Antireflux surgery in patients with chronic cough and abnormal proximal exposure as measured by hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance. *JAMA Surg* 2013;148:608-616. doi: 10.1001/jamasurg.2013.1376.
9. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, Peters JH, Bell R, Dengler WC, et al. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg.* 2013;217(4):586-97. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.023.
10. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1390-4. doi: 10.1164/rccm.201101-0138OC.
11. Lo WK, Goldberg HJ, Wee J, Fisichella PM, Chan WW. Both Pre-Transplant and Early Post-Transplant Antireflux Surgery Prevent Development of Early Allograft Injury After Lung Transplantation. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(1):111-8. doi: 10.1007/s11605-015-2983-0.
12. Mariotto R, Herbella FAM, Andrade VLÁ, Schlottmann F, Patti MG. Validation of a new water-perfused high-resolution manometry system. *Arq Bras Cir Dig.* 2021;33(4):e1557. doi: 10.1590/0102-672020200004e1557.
13. Patti MG, Debas HT, Pellegrini CA. Clinical and functional characterization of high gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1993;165:163-168. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80421-0.
14. Patti MG. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surg.* 2016;151(1):73-8. doi: 10.1001/jamasurg.2015.4233.
15. Patti MG, Diener U, Tamburini A, Molena D, Way LW. Role of esophageal function tests in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2001;46(3):597-602. doi: 10.1023/a:1005611602100.
16. Patti MG, Arcerito M, Tamburini A, Diener U, Feo CV, Safadi B, Fisichella P, Way LW. Effect of laparoscopic fundoplication on gastroesophageal reflux disease-induced respiratory symptoms. *J Gastrointest Surg.* 2000 Mar-Apr;4(2):143-9. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80050-5.
17. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, Flaherty KR, Meyer K, Noth I, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):707-714. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30301-1.
18. Schlottmann F, Andolfi C, Herbella FA, Rebecchi F, Allaix ME, Patti MG. GERD: Presence and Size of Hiatal Hernia Influence Clinical Presentation, Esophageal Function, Reflux Profile, and Degree of Mucosal Injury. *Am Surg.* 2018;84(6):978-982. PMID: 29981634.
19. Sweet MP, Herbella FA, Leard L, Hoopes C, Golden J, Hays S, Patti MG. The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patients awaiting lung transplantation. *Ann Surg.* 2006;244(4):491-7. doi: 10.1097/01.sla.0000237757.49687.03.