HIPERSENSIBILIDADE ESOFÁGICA AO REFLUXO

Realização

Vera Lúcia Ângelo Andrade
25/11/23

Vera Lúcia Ângelo Andrade

Residência de Clínica Médica/ Patologia Clínica na Fundação das Pioneiras Sociais Sarah Kubitschek

Gastroenterologista pela Federação Brasileira de Gastroenterologia

Especialista em Doenças Funcionais Hospital Israelita Albert Einstein

Mestre e Doutora e Patologia Geral UFMG

Professora convidada da Pós graduação em Doenças Funcionais Hospital Israelita Albert Einstein

Responsável técnica pela Clínica NUVEM - BH

SEM CONFLITO DE INTERESSE PARA A PRESENTE APRESENTAÇÃO

EMPRESAS	HONORÁRIO DE PALESTRANTE	APOIO PARA CONGRESSOS	<i>ADVISORY BOARD</i> CONSULTORIAS
MARJAN	SIM	NÃO	NÃO
TAKEDA	SIM	SIM	NÃO
APSEN	SIM	SIM	NÃO
CELLERA FARMA	SIM	NÃO	NÃO

SECTION II: FGIDs: DIAGNOSTIC GROUPS

Esophageal Disorders

Qasim Aziz,¹ Ronnie Fass,² C. Prakash Gyawali,³ Hiroto Miwa,⁴ John E. Pandolfino,⁵ and Frank Zerbib⁶

¹Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Wingate Institute of Neurogastroenterology, Centre for Neuroscience and Trauma, Blizard Institute Queen Mary University of London UK, London, United Kingdom; ²MetroHealth Medical Center, The Esophageal and Swallowing Center, School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio; ³Division of Gastroenterology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri; ⁴Division of Upper Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; ⁵Division of Medicine-Gastroenterology and Hepatology, Feinberg School of Medicine Center, Northwestern University, Chicago, Illinois; ⁶CHU de Bordeaux, Gastroenterology Department, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Functional esophageal disorders consist of a disease category that presents with esophageal symptoms (heartburn, chest pain, dysphagia, globus) that are not explained by mechanical obstruction (stricture, tumor, eosinophilic esophagitis), major motor disorders (achalasia, esophagogastric junction outflow obstruction, absent contractility, distal esophageal spasm, jackhammer esophagus), or gastroesophageal reflux disease. Although mechanisms responsible are unclear, it is theorized that visceral hypersensitivity and hypervigilance play an important role in symptom generation, in the context of normal or borderline function. Treatments directed at improving borderline motor dysfunction or reducing reflux burden to subnormal levels have limited success in symptom improvement. In contrast, strategies focused on modulating peripheral triggering and central perception are mechanistically viable and clinically meaningful. However, outcome data from these treatment options are limited. Future research needs to focus on understanding mechanisms underlying visceral hypersensitivity and hypervigilance so that appropriate targets and therapies can be developed.

Keywords: Heartburn; Chest Pain; Dysphagia; Globus; Esophageal Motility Disorders; Gastroesophageal Reflux Disease; Rome IV.

Functional esophageal disorders present with typical esophageal symptoms that are not associated with structural, inflammatory, or a major motor abnormality¹ (Table 1). Thus, these patients typically present in the context of a normal endoscopy, and no evidence of mechanical obstruction or biopsy-confirmed eosinophilic esophagitis (EoE). In addition, there is no evidence of a major motor disorder (achalasia, esophagogastric junction [EGJ] outflow obstruction, absent contractility, distal esophageal spasm, jackhammer esophagus) and no pathologic esophageal acid exposure. The pathophysiology of these disorders focuses on alterations in neural processing between peripheral triggering and central perception of esophageal symptoms. These disorders do not progress along a tangible organic natural history, and, accordingly, a chronicity exists that reflects the underlying pathogenesis and disease burden. Thus, an arbitrary requirement of at

least 3 months of symptoms with an onset at least 6 months before diagnosis is applied to each diagnosis to establish chronicity.

Recent advances in our understanding of esophageal motor disorders,² and the appreciation that EoE may be associated with diverse esophageal symptoms³ (Figure 1) have led to more specific revisions of exclusionary criteria for functional esophageal disorders. Similar to Rome III, achalasia and absent contractility remain exclusion criteria.¹ However, the term histopathology-based esophageal motor disorder used in previous definitions (Rome III) is no longer accurate because these motor disorders are not diagnosed based on histology, but instead are defined by motor patterns. Furthermore, recent descriptions of spastic and hypercontractile motor phenotypes have expanded the exclusion criteria.⁴ In contrast, borderline motor abnormalities, such as ineffective esophageal motility and fragmented peristalsis, are not exclusionary because these motor patterns can be seen in asymptomatic controls, and likely generate symptoms in the context of a secondary process, such as gastroesophageal reflux disease (GERD), visceral hypersensitivity, and hypervigilance.⁵

The current Rome IV criteria place a strong emphasis on ruling out mechanical obstruction as a mechanism of symptom generation. For instance, evidence of EGJ outflow obstruction would rule out a functional diagnosis because this can represent achalasia in evolution or a subtle mechanical obstruction. Further evaluation targeting structural EGJ processes (eg, endoscopic ultrasound, contrast radiography) should be considered once an EGJ outflow obstruction pattern is recognized.² Similarly, evidence of EoE on endoscopy or on mucosal biopsy also excludes a functional diagnosis because esophageal symptoms (heartburn, chest pain, dysphagia) can be related to the underlying inflammation and mechanical effects on the esophageal wall.⁶

Abbreviations used in this paper: EGJ, esophagogastric junction; EoE, eosinophilic esophagitis; GERD, gastroesophageal reflux disease; NCCP, noncardiac chest pain; NERD, nonerosive reflux disease; PPI, proton pump inhibitor; SSRI, serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

© Most current article

© 2016 by the AGA Institute
0016-5085/2016/00
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>

- Critérios de Roma I - 1988
- Critérios de Roma II - 1999
- Critérios de Roma III - 2006
- Critérios de Roma IV - 2016

<https://theromefoundation.org/nerd-gerd-reflux-hypersensitivity-and-functional-heartburn/>
acesso nov 2023

Critérios de Roma IV - novos diagnósticos

Hiperêmese canabinóide

Síndrome do intestino narcótico

Constipação Induzida por opióides

Síndrome de hipersensibilidade ao refluxo

Antes **FGID** - *Functional gastrointestinal disorders*.

Agora **DGBI** – *Disorders of Gut-Brain Interaction* (ROMA IV 2016).

QUADRO 1
DISTÚRBIOS DA INTERAÇÃO INTESTINO-CÉREBRO CLASSIFICADOS SEGUNDO O CONSENSO DE ROMA IV

A: Distúrbios esofágicos	<ul style="list-style-type: none">■ A1: Dor torácica funcional■ A2: Azia funcional■ A3: Hipersensibilidade ao refluxo■ A4: Globus (globo faríngeo)■ A5: Disfagia funcional
B: Distúrbios gastro-duodenais	<ul style="list-style-type: none">■ B1: Dispepsia funcional<ul style="list-style-type: none">▶ B1a: Síndrome do desconforto pós-prandial▶ B1b: Síndrome da dor epigástrica■ B2: Distúrbios de eructação (arroto)<ul style="list-style-type: none">▶ B2a: Arroto supragástrico excessivo (do esôfago)▶ B2b: Arroto gástrico excessivo (do estômago)■ B3: Distúrbios de náuseas e vômitos<ul style="list-style-type: none">▶ B3a: Síndrome de náuseas e vômitos crônicos▶ B3b: Síndrome do vômito cíclico▶ B3c: Síndrome de hiperêmese canabinoide■ B4: Síndrome de ruminação
C: Distúrbios intestinais	<ul style="list-style-type: none">■ C1: Síndrome do intestino irritável (SII)<ul style="list-style-type: none">▶ C1a: SII com constipação predominante▶ C1b: SII com diarreia predominante▶ C1c: SII com hábitos intestinais mistos▶ C1d: SII não classificada■ C2: Constipação funcional■ C3: Diarreia funcional■ C4: Inchaço/distensão abdominal funcional■ C5: Distúrbio intestinal funcional não especificado■ C6: Constipação induzida por opioides
D: Distúrbios da dor do trato gastrointestinal mediada centralmente	<ul style="list-style-type: none">■ D1: Síndrome da dor abdominal mediada centralmente■ D2: Síndrome do intestino narcótico/hiperalgesia gastrointestinal induzida por opioides
E: Distúrbios da vesícula biliar e do esfíncter de Oddi	<ul style="list-style-type: none">■ E1: Dor biliar<ul style="list-style-type: none">▶ E1a: Distúrbio funcional da vesícula biliar▶ E1b: Distúrbio funcional do esfíncter de Oddi biliar■ E2: Distúrbio funcional do esfíncter de Oddi pancreático
F: Distúrbios anorretais	<ul style="list-style-type: none">■ F1: Incontinência fecal■ F2: Dor anorretal funcional<ul style="list-style-type: none">▶ F2a: Síndrome do elevador do ânus▶ F2b: Dor anorretal funcional não especificada▶ F2c: Proctalgia fugaz■ F3: Distúrbios funcionais da defecação<ul style="list-style-type: none">▶ F3a: Propulsão de defecação inadequada▶ F3b: Defecação dissinérgica

Fonte: Adaptado de Drossman (2016).¹

A- Distúrbios esofágicos

B- Distúrbios gastro-duodenais

C- Distúrbios Intestinais

D- Distúrbios da dor do TGI mediadas centralmente

E- Distúrbios da vesícula biliar e do esfíncter de Oddi

F- Distúrbios anorretais

Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1262–1279. 2.

Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23:495–503.

Andrade VLA, Carvalho NS. portal.secad.artmed.com.br/artigo/disturbios-da-interacao-intestino-cerebro-introducao-para-o-clinico 2023

How to use Rome IV criteria in the evaluation of esophageal disorders

Max Schmulson

CONSIDERAÇÕES SOBRE:

DGBI – *Disorders of Gut-Brain Interact*

Algoritmos atualizados para sintomas esofágicos

Tem limitações na prática clínica.

Current Opinion in Gastroenterology 34(4):p 258-265, July 2018. |

Purpose of review

In 2016, the Rome IV process and criteria were published. They provide a system to standardize patient diagnostic requirements for clinical studies and pharmaceutical trials on functional gastrointestinal disorders (FGIDs), which are now called disorders of gut–brain interaction (DGBI). Although the Rome criteria have limitations in clinical practice, an understanding of the criteria can help clinicians to manage symptoms in patients with DGBI, and with organic diseases as well.

Recent findings

In this report, the Rome IV criteria for esophageal DGBI, the updated algorithms for esophageal symptoms, and the multidimensional clinical profile (MDCP) are reviewed.

Summary

The esophageal DGBI comprise functional esophageal chest pain, functional heartburn, globus, functional dysphagia, and the newly introduced reflux hypersensitivity. They are characterized by the presence of chronic symptoms attributed to the esophagus without evidence of esophageal structural, inflammatory, or motility abnormalities. Also, Rome IV suggests for the first time the possibility that functional heartburn or reflux hypersensitivity might overlap with gastroesophageal reflux disease. Accordingly, testing with endoscopy and biopsies, esophageal pH ± impedance monitoring and high-resolution esophageal manometry are necessary to establish esophageal DGBI diagnoses. Algorithms aid in this diagnostic process, and the MDCP that captures the full dimension of each patient's presentation is helpful in planning personalized treatment regimens.

Keywords

dysphagia, functional chest pain, functional esophageal disorders, functional heartburn, globus, reflux hypersensitivity, Rome IV

Distúrbios esofágicos

Distúrbios sintomáticos que **não apresentam anormalidades estruturais**, no entanto, pesquisas revelaram os mecanismos subjacentes

sensibilização central anormal

regulação autonômica

anormalidades de motilidade associadas

alterações histopatológicas (por exemplo, inflamação de baixo grau)

ativação imunológica

e/ou disbiose microbiana.

Interação de múltiplos fatores fisiopatológicos
A sobreposição de categorias de sintomas pode ocorrer

Fairlie et al. "Overlap of disorders of gut–brain interaction: a systematic review and meta-analysis." *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* (2023).

VIA SENSORIAL DO ESÔFAGO AO CÉREBRO.

Estímulos no esôfago ativam receptores nociceptivos na mucosa esofágica, como potencial receptor transitório, canal iônico com detecção de ácido e a família P2X, canais iônicos controlados por ligantes que respondem ao ATP.

Os estímulos **são transmitidos ao cérebro através de duas vias sensoriais principais - uma via simpática e uma via vagal.**

Isso gera **sinais que são transmitidos ao SNC** por meio de nervos espinhais ou nervos vagais, resultando em esôfago sensação.

Sintomas: refluxo, azia e regurgitação.

Mechanisms of peripheral and central sensitization in the esophagus. ATP indicates adenosine triphosphate; PGE₂, prostaglandin E₂.

Kondo, T., & Miwa, H. (2017). *The Role of Esophageal Hypersensitivity in Functional Heartburn. Journal of Clinical Gastroenterology, 51(7), 571–578.*

Cervero e Laird, 1996).

Espaços intercelulares dilatados.

Micrografias eletrônicas da mucosa esofágica de um rato com esofagite experimental

A - DISTÚRBIOS ESOFÁGICOS ROMA IV

A1: Dor torácica esofágica

A2: Azia funcional

A3: **Hipersensibilidade esofágica ao refluxo.**

A4: Globus

A5: Disfagia funcional

Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2016; 150:1262–1279. 2.
Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. J Neurogastroenterol Motil 2017; 23:495–503..

A1: DOR TORÁCICA ESOFÁGICA

Critérios diagnósticos devem ser preenchidos nos últimos 3 meses, com início dos sintomas nos últimos 6 meses, com frequência de pelo menos uma vez por semana.

DIAGNÓSTICO DEVE INCLUIR:

Dor ou desconforto retroesternal (excluídas causas cardíacas)

Excluir sintomas esofágicos como azia ou disfagia

Excluir esofagite por refluxo ou eosinofílica

Excluir distúrbios motores esofágicos

A2: AZIA FUNCIONAL

Critérios diagnósticos devem ser preenchidos nos últimos 3 meses, com início dos sintomas nos últimos 6 meses, com frequência de pelo menos uma vez por semana.

DIAGNÓSTICO DEVE INCLUIR:

Sintoma retroesternal em queimação

Sem alívio dos sintomas com o terapia antissecretora apropriada

Excluir esofagite por refluxo ou eosinofílica

Excluir distúrbios motores esofágicos

Andrade VLA, Carvalho NS. <https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/disturbios-da-interacao-intestino-cerebro-introducao-para-o-clinico> 2023

A4: GLOBUS

Critérios diagnósticos devem ser preenchidos nos últimos 3 meses, com início dos sintomas nos últimos 6 meses, com frequência de pelo menos uma vez por semana.

DIAGNÓSTICO DEVE INCLUIR:

Sensação persistente ou intermitente não dolorosa de um nódulo ou corpo estranho na garganta sem lesão estrutural (exame físico, laringo e endoscopia)

Ocorrência de sintomas entre as refeições

Ausência de disfagia e odinofagia

Excluir esofagite por refluxo ou eosinofílica

Excluir distúrbios motores esofágicos

A5: DISFAGIA FUNCIONAL

Critérios diagnósticos devem ser preenchidos nos últimos 3 meses, com início dos sintomas nos últimos 6 meses, com frequência de pelo menos uma vez por semana.

DIAGNÓSTICO DEVE INCLUIR:

Sensação de alimentos sólidos e/ou líquidos impactados, alojados ou no trajeto esofágico garganta sem lesão estrutural (exame físico, laringo e endoscopia)

Mucosa esofágica normal

Excluir esofagite por refluxo ou eosinofílica

Excluir distúrbios motores esofágicos

A3: HIPERSENSIBILIDADE ESOFÁGICA AO REFLUXO.

Critérios diagnósticos devem ser preenchidos nos últimos 3 meses, com início dos sintomas nos últimos 6 meses, com frequência de pelo menos uma vez por semana.

DIAGNÓSTICO DEVE INCLUIR:

Sintomas retroesternais incluindo azia e dor no peito

Excluir esofagite por refluxo ou eosinofílica

Excluir distúrbios motores esofágicos

Evidência de que o sintoma é desencadeado por refluxo

A3: HIPERSENSIBILIDADE ESOFÁGICA AO REFLUXO.

Paciente com queixa de azia e queimação

1- Deve-se excluir refluxo ou eosinofílica por endoscopia digestiva alta

O que considera-se refluxo?
(Critérios Lyon 2.0)

Graus A, B, C e D?

Lundell LR et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999 Aug;45(2):172-80.

Paciente com queixa de azia e queimação

A3: HIPERSENSIBILIDADE ESOFÁGICA AO REFLUXO.

1- Deve-se excluir refluxo por pH metria esofágica

(ou pH impedanciometria)

Tabela de períodos:

Item	Total	Em pé	Deitado	Refeição
Duração do período (HH:MM)	20:29	13:28	07:00	02:09
Número de refluxos ácidos	20	20	0	0
Número de refluxos prolongados	0	0	0	0
Mais longo refluxo ácido (min:seg)	02:52	02:52	00:00	00:00
Tempo total de refluxo (min)	40	40	0	0
Fração do tempo com refluxo (%)	1.3	0.3	0.0	0.0
Índice de refluxo (refl/h)	0.1	0.1	0.0	0.0
Clareamento esofágico (min/refl)	1.8	1.8	0.0	0.0

Arquivo pessoal 2023

6% Consenso de Lyon 2.0

Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0

Recent advances in clinical practice

* factors that increase confidence for presence of pathologic reflux when evidence is otherwise borderline or inconclusive
 ** wireless pH monitoring: <4% on all days; pH-impedance: all criteria should be met.

Gut: first published as 10.1136/gutjnl-2023-330616 on 21 Sep

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Realizar endoscopia digestiva alta e biópsias mesmo com a mucosa normal.
Quatro a seis fragmentos, do esôfago médio-proximal e distal para aumentar a acurácia diagnóstica.

*

**

* Andrade VLL, Veloso JCS, Eosynophilic esophagitis gocusing on dysphagia. IN Patty MG et al. Dysphagia: Diagnosis and Treatment of Esophageal Motility Disorders. Elsevier 2023

** Andrade VLA et al Eosinophilic esophagitis, an emerging disease. GED 2008 27(5):00-00

A3: HIPERSENSIBILIDADE ESOFÁGICA AO REFLUXO.

Paciente com queixa de azia e queimação.

Endoscopia normal

Ausência de esofagite eosinofílica com biópsias seriadas

2- Excluir distúrbios motores esofágicos usando manometria esofágica, preferencialmente de alta resolução.

A3: HIPERSENSIBILIDADE ESOFÁGICA AO REFLUXO.

Paciente com queixa de azia e queimação.

Endoscopia normal

Ausência de esofagite eosinofílica com biópsias seriadas

2- Excluir distúrbios motores esofágicos usando manometria esofágica, preferencialmente de alta resolução.

A3: HIPERSENSIBILIDADE ESOFÁGICA AO REFLUXO.

Paciente com queixa de azia e queimação.

Endoscopia normal

Ausência de esofagite eosinofílica com biópsias seriadas

2- Excluir distúrbios motores esofágicos usando manometria esofágica, preferencialmente de alta resolução.

A3: HIPERSENSIBILIDADE ESOFÁGICA AO REFLUXO.

Paciente com queixa de azia e queimação.

Endoscopia normal

Ausência de esofagite eosinofílica com biópsias seriadas

Ausência de distúrbios motores esofágicos

3- Pesquisar se há evidência de desencadeamento de sintomas por eventos de refluxo

Sintomas 7

IS: 100% 7(7)

PAS: 98%

Arquivo pessoal

Rome III	Erosive esophagitis	NERD	Functional heartburn	
Rome IV	Erosive esophagitis	NERD	Reflux hypersensitivity	Functional heartburn

Functional esophageal disorder diagnostic algorithms and classification categories (cited from Aziz et al³). GERD indicates gastroesophageal reflux disease; NERD, nonerosive reflux disease; PPI, proton-pump inhibitor.

DIAGNÓSTICO A3: HIPERSENSIBILIDADE ESOFÁGICA AO REFLUXO.

Queixa de azia, queimação.

Endoscopia digestiva alta normal (sem esofagite de refluxo ou eosinofílica)

Manometria esofágica normal

pHmetria normal, porém **com Índice de sintomas acima de 50%**

TRATAMENTO HIPERSENSIBILIDADE ESOFÁGICA AO REFLUXO (A3).

Tratamento não medicamentoso:

Esclarecimento da fisiopatologia da hipersensibilidade ao refluxo relacionada a hiperalgesia e alodinia

Tranquilizar o paciente e informar que não são necessários novos exames

Dieta: evitar alimentos desencadeantes

Considerar: higiene do sono, hipnoterapia, acupuntura

Tratamento medicamentoso: visa modulação dos estímulos álgicos.

Escolher medicamentos individualmente

Opções terapêuticas: amitriptilina e imipramina 10 a 25 mg/dia.

Lançamento

**Take
home message*

DGBI – *Disorders of Gut-Brain Interaction*. A - DÍSTURBIOS ESÓFAGICOS

A1: Dor torácica esofágica A2: Azia funcional **A3: Hipersensibilidade esofágica ao refluxo.**
A4: *Globus* A5: Disfagia funcional

A3: HIPERSENSIBILIDADE ESOFÁGICA AO REFLUXO

- Sintomas retroesternais incluindo azia e/ou queimação
- Excluir esofagite por refluxo ou eosinofílica (EDA com biópsias seriadas; pH ou pH impedanciometria)
- Excluir distúrbios motores esofágicos (Manometria esofágica, preferencialmente alta resolução)
- **Evidência de que o sintoma é desencadeado por refluxo (IS $\geq$ 50% pela pH ou pH impedanciometria)**

Tratamento visa esclarecer os pacientes e a modulação dos estímulos álgicos.

Contatos: 31 999761029
nuvemmedicina.com.br
Instagram: NU.V.E.M Ensino