

Influência do refluxo bílio-pancreático nas complicações da doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE)

Duodeno-gastro-esophageal reflux (DGER), gastro-esophageal reflux disease (GERD)

Flavio Roberto Takeda⁽¹⁾, Sérgio Szachnowicz⁽²⁾,
Rafael Apolônio⁽³⁾, Flávio Kawamoto⁽³⁾,
Marcos Roberto Tacconi⁽⁴⁾, Ivan Cecconello⁽⁵⁾

Takeda FR, Szachnowicz S, Apolônio R, Kawamoto F, Tacconi MR, Cecconello I. Influência do refluxo bílio-pancreático nas complicações da doença do refluxo-gastro-esofágico (DRGE). Rev Med (São Paulo). 2005 jan.-mar.;84(1):25-33.

RESUMO: O refluxo do conteúdo duodenal através do piloro para o estômago é um evento fisiológico, que ocorre predominantemente à noite e no período pós-prandial; e raramente causa sintomas e doenças primárias. Entretanto, quando excessivo, pode ser patogênico, associando-se a complicações como gastrite, úlcera gástrica, carcinoma gástrico, síndrome dispéptica e doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE). A DRGE é altamente prevalente e incidente, representando a principal doença dentro das afecções gastroenterológicas. A fisiopatologia de suas complicações, como o esôfago de Barrett, é amplamente estudada e cada vez mais, modificações no epitélio esofágico são atribuídas ao refluxo duodeno-gastro-esofágico (RDGE), principalmente após o advento de métodos diagnósticos específicos para o RDGE, como a espectrofotometria de bilirrubina (Bilitec®). Até então, os métodos de diagnósticos se apresentavam com pouca sensibilidade e pouca especificidade, porém, com a bilimetria iniciaram-se grandes estudos, e ao mesmo tempo surgiram muitas controvérsias. Paralelamente, estudos experimentais relacionam cada vez mais a presença de excessivo RDGE com o desenvolvimento de esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago. Este trabalho discute as principais controvérsias desses estudos, avaliando os principais métodos de diagnóstico para o RDGE destacando suas vantagens, desvantagens, sensibilidade e especificidade. Discutiremos a real importância do RDGE na patogênese do esôfago de Barrett e suas complicações.

DESCRITORES: Adenocarcinoma/diagnóstico. Refluxo gastroesofágico/complicações/fisiopatologia. Refluxo biliar/etiologia.

* Menção Honrosa no Prêmio Monografias do XXI COMU (2002).

⁽¹⁾ Acadêmico do 4º Ano do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁽²⁾ Médico Assistente da UTI Clínica Cirúrgica do HC-FMUSP, Mestre em Cirurgia.

⁽³⁾ Acadêmicos do 3º Ano do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁽⁴⁾ Médico Assistente da UTI Clínica Cirúrgica do HC-FMUSP.

⁽⁵⁾ Professor Livre-docente da FMUSP, Chefe do Serviço de Esôfago da Clínica Cirúrgica do Aparelho Digestivo do HC-FMUSP.

Endereço para correspondência: Flavio Roberto Takeda. Rua Joaquim Antunes, 865. Apart. 111. CEP: 05415-012. São Paulo/SP.

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) é uma das doenças mais comuns encontradas na prática médica. O aumento da sua prevalência e o número de hospitalizações relacionadas a DRGE nas últimas décadas, bem como a disponibilidade de novos métodos de investigação e modalidades de tratamento, têm estimulado a criação de diversos consensos nacionais¹ (I Consenso Brasileiro de DRGE, realizado em 2000) e internacionais, como os de Genval² e Yale³ em 1997, consenso canadense⁴ em 1998 e consenso franco-belga⁵ em 1999.

A DRGE é a doença gastroenterológica mais comum no Estados Unidos. Cerca de 40% dos adultos americanos referem pelo menos um episódio de pirose em um mês; cerca de 60 milhões de americanos têm diariamente pirose e 20 milhões apresentam sintomas de refluxo crônico. Desses pacientes que procuram assistência médica, cerca de 10% a 20% evoluem com complicações severas⁶.

O refluxo duodeno-gastro-esofágico (RDGE), ou refluxo bílio-pancreático, parece ter um papel muito importante na DRGE e em suas complicações, como o esôfago de Barrett, além do desenvolvimento do adenocarcinoma no esôfago de Barrett; porém sua fisiopatologia e complicações ainda geram muitas dúvidas na literatura. Os métodos de investigação diagnóstica para o RDGE podem ser diretos e indiretos, entretanto, todos apresentam vantagens e desvantagens, não havendo ainda um "padrão ouro" para seu estudo.

Ensaio clínico e experimentais são cada vez mais necessários, tendo em vista o número de pacientes que não conseguem ser diagnosticados devidamente, sendo submetidos a tratamentos incompletos, uma vez que apresentam sintomas subclínicos, raramente diagnosticados ou considerados.

À medida que se descobrem as alterações causadas pelo conteúdo bílio-pancreático, aumenta a necessidade de se aprimorar os métodos de investigação para seu diagnóstico específico, dentro da DRGE.

REFLUXO DUODENO-GASTRO-ESOFÁGICO

O conteúdo duodenal contém secreções da mucosa duodenal, secreções pancreáticas (enzimas pancreáticas e lisocitina) bem como bile, composta por ácidos biliares, pigmentos e bilirrubina. Pouco se sabe sobre as variações circadianas desses diferentes componentes do conteúdo duodenal^{7,8,9,10}.

O refluxo do conteúdo duodenal através do

piloro para o estômago é um evento fisiológico, que ocorre predominantemente à noite e no período pós-prandial; e raramente causa sintomas e doenças primárias. Entretanto, quando excessivo, pode ser patogênico, associando-se a complicações como gastrite, úlcera gástrica, carcinoma gástrico, dispepsia e síndrome pós-colecistectomia. Nesses casos, a causa do aumento do refluxo ainda é desconhecida, provavelmente causada por uma incoordenação entre antro-piloro-duodeno. Existem somente algumas evidências de disfunção do esfíncter pilórico em pacientes com úlcera gástrica¹¹, pacientes pós-colecistectomia¹², gastrectomia com reconstrução a Billroth I e a Billroth II^{13,14,15}.

O refluxo duodenal também pode seguir para o esôfago, acometer a mucosa esofágica e causar lesões^{16,17}. Estudos recentes sugerem que a doença do refluxo gastro-duodenal (DRGD) pode estar associada com complicações da DRGE, incluindo úlceras esofágicas, displasias, esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago^{18,19}. Entretanto, a relativa importância do ácido e do refluxo duodeno-gástrico à mucosa é ainda controversa e subjetiva em muitos estudos^{20,21,22}.

Sears et al.²³, promoveram um estudo com 13 pacientes gastrectomizados (BII), encontrando sintomas de refluxo, com a presença de refluxo bílio-pancreático no esôfago em 77% dos casos. Entretanto, a endoscopia digestiva alta só encontrava sinais de esofagite quando havia sinais de refluxo ácido concomitante.

Relação: esôfago de Barrett versus RDGE

Estudos clínicos mostraram que pacientes com diferentes tipos de esofagites, incluindo Esôfago de Barrett, tiveram um aumento de frequência e de duração da exposição do esôfago ao refluxo ácido (pH < 4)^{24,25}. Iacone et al.²⁶, relataram a relação direta entre a agressão à mucosa esofágica e exposição ao refluxo ácido. Entretanto, com o advento de métodos diagnósticos que avaliam o refluxo bílio-pancreático (como o Bilitec®), iniciaram-se alguns estudos que procuraram estabelecer relações entre esse refluxo e lesão à mucosa esofágica.

Existem evidências de que a mistura entre o conteúdo do refluxo duodenal e o refluxo ácido agride mais a mucosa esofágica do que o refluxo ácido exclusivamente, o que indica uma relação entre graus de exposição ao refluxo bílio-pancreático com graus de acometimento da mucosa esofágica²⁷.

Com o uso do Bilitec®, Champion et al.²⁸, encontraram um aumento significativo do refluxo bílio-pancreático em pacientes controles com esofagite e

os maiores valores para pacientes com Esôfago de Barrett, associado ao refluxo ácido (medido por pHmetria) em valores proporcionalmente aumentados. Um estudo similar foi feito por Vaezi et al.²⁹, que analisaram pacientes com esôfago de Barrett, com ou sem complicação. Eles constataram que ambos os pacientes tinham um aumento significativo na quantidade de ácido e refluxo bílio-pancreático comparados aos controles; além disso, encontraram um maior refluxo tanto ácido, quanto bílio-pancreático nos pacientes com esôfago de Barrett com complicação (ulceração, presença de displasia e estenose) do que os sem complicação. Em outro estudo, Vaezi et al.³⁰ mostraram que a prevalência dos dois tipos de refluxo nos pacientes com esôfago de Barrett e DRGE simples era de 95% e 79%, respectivamente.

Relação: adenocarcinoma versus DRGE

Existe também uma relação íntima entre exposição do epitélio esofágico ao refluxo bílio-pancreático e o desenvolvimento de adenocarcinoma. Apesar de haver controvérsias da seqüência de eventos para evolução do adenocarcinoma, a teoria mais aceita é a de que inicialmente há o desenvolvimento de metaplasia do epitélio escamoso normal do esôfago por epitélio colunar simples (esôfago de Barrett), seguido pela presença de metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma; a prevalência de adenocarcinoma em pacientes com esôfago de Barrett é de 10%, ao passo que 60-90% dos pacientes com adenocarcinoma apresentam esôfago de Barrett¹⁴. Fein et al.³¹ encontraram uma maior exposição ao refluxo bílio-pancreático no grupo de pacientes com displasia do que os sem displasia, sendo a exposição ao refluxo ácido igual nos dois grupos.

Estudos experimentais^{32,33,34} têm sido desenvolvidos com a indução de adenocarcinoma em ratos por meio de anastomose esôfago-duodenal e administração de carcinogêneses, mostrando que a incidência de neoplasia no grupo com anastomose esôfago-duodenal é duas vezes maior do que o controle; além disso, mostraram que secreções pancreáticas têm um papel carcinogênico maior do que o refluxo biliar e que o processo carcinogênico é dependente pela grande ingestão de gordura. Ireland et al.³⁵ mostraram em seu estudo experimental que há o desenvolvimento de adenocarcinoma em 80% dos casos quando se retira a secreção gástrica por meio de gastrectomias totais, evidenciando um possível fator protetor ácido no desenvolvimento de adenocarcinomas.

Efeitos celulares do DRGE

Os efeitos lesivos que a bile e enzimas do conteúdo do refluxo bílio-pancreático provocam na mucosa esofágica ainda são incertos. Estudos mostram que a pepsina e a tripsina em pH apropriado (pH ácido para a pepsina e neutro para a tripsina) lesam as proteínas intercelulares causando a descamação das células epiteliais³⁶ (efeito esse que ocorre com maior intensidade no esôfago do que no estômago, pois os espaços intracelulares do epitélio do esôfago são maiores do que o do estômago, permitindo assim uma maior exposição das proteínas intracelulares e ação das enzimas) e, enquanto que os sais biliares afetam primariamente as membranas e organelas intracelulares; e em pH neutro, os sais de bile assumem a forma não-conjugada que são mais lesivos para a mucosa esofágica do que os sais de bile conjugada³⁷.

Existem outros indícios de que concentrações micromolares de bile levam a uma citotoxicidade e a um aumento do número de mortes celulares no epitélio do esôfago³⁸. Outros estudos mostram que o conteúdo da secreção pancreática tem um efeito maior de carcinogênese no esôfago do que o refluxo biliar^{39,40,41}. Já no estômago, uma excessiva concentração intracelular de sais biliares leva a um aumento da permeabilidade por dissolução das membranas celulares e junções de oclusão ("tight junctions") e eventualmente induzem morte celular⁴².

Relação: supressão ácida versus refluxo bílio-pancreático

Madson e DeMeester¹⁴ ainda ressaltam que a terapia de supressão ácida, com o uso de inibidor de bomba protônica, pode ter implicação clínica na medida em que promove alterações do pH gástrico, que junto com colonização bacteriana, permitem que os sais biliares solúveis e enzimas duodenais ativadas do refluxo gastro-esofágico sejam potencializadas, provocando uma maior agressão à mucosa esofágica, aumentando assim, a chance de evolução para metaplasia e possivelmente adenocarcinoma.

Métodos diagnósticos do refluxo duodeno-gastro-esofágico

A detecção do refluxo duodeno-gastro-esofágico excessivo deve basear-se em parâmetros objetivos, no intuito de se quantificar o refluxo. No entanto, o valor clínico da maioria dos métodos de investigação é limitado⁴³.

Muitos métodos diretos e indiretos de

investigação diagnóstica têm sido utilizados para a quantificação do refluxo duodeno-gastro-esofágico (endoscopia, estudos com aspiração tanto gástrica quanto esofágica, cintilografia com DISIDA, pHmetria e mais recentemente com a monitorização ambulatorial indireta da presença de bilirrubina - Bilitec®), no entanto, não existe atualmente um “padrão ouro” para a DRDGE.

O estudo de Vaezi et al.⁴⁴ mostrou comparações dos principais métodos diagnósticos para o RDGE, destacando as principais vantagens e desvantagens; porém a associação dos vários métodos parece ter o melhor resultado.

Endoscopia

Achados como, grandes quantidades de bile no estômago, eritema da mucosa antral, mucosa friável, erosões ou ulcerações são freqüentemente observados no exame de endoscopia de pacientes com suspeita de refluxo duodeno-gastro-esofágico excessivo, entretanto, Stein et al.⁴⁵ encontraram baixa sensibilidade (37%), especificidade (70%) e valor preditivo positivo (55%) no exame de endoscopia digestiva alta para o diagnóstico de excessivo refluxo bílio-pancreático para o esôfago; outros autores também encontraram valores muito próximos^{46,47}.

Aspiração de refluxo

Existem poucos relatos na literatura sobre a utilização do método de aspiração para o diagnóstico de DRDGE, talvez pelo fato de ter uma baixa sensibilidade e especificidade, entretanto, Stein et al. e Gotley et al. mostraram a presença de conteúdo do refluxo bílio-pancreático em pacientes com esofagites e esôfago de Barrett^{48,49}. Muller-Lissner et al.⁵⁰, questionam o método para medidas por tempo prolongado, referindo ser não fisiológico e causar o refluxo.

PHMetria

A monitorização ambulatorial tanto do pH gástrico quanto esofágico foi iniciada por Pellegrini et al.⁵¹, que introduziram o conceito de refluxo “alcalino”, uma vez que o pH fosse maior do que 7, seria indício de refluxo duodeno-gastro-esofágico. Cabe aqui ressaltar que o termo refluxo “alcalino” é incorreto, pois não necessariamente o pH deve estar alcalino para que se tenha RDGE; haja visto que vários autores^{52,53,54} não encontraram alguma relação entre pH > 7 e a presença de bile no lúmen esofágico, já outros⁵⁵ explicam a elevação do pH > 7 pelo aumento da produção de saliva ou bicarbonato pelas glândulas submucosas do

esôfago, alimentos com pH > 7, infecção oral ou esôfago obstruído; assim, o pH alcalino parece não ser um marcador específico para o RDGE.

Cintilografia (99mTcnetium-DISIDA)

A cintilografia com DISIDA (o-diisopropyl iminodiacetic) é um método utilizado para se detectar a presença de refluxo duodeno-gástrico. Esse método foi utilizado inicialmente para se prevenir às complicações que o conteúdo bílio-pancreático desse refluxo podem acarretar, como gastrite antral, intestinalização da mucosa gástrica, sintomas de dor epigástrica, náuseas, vômitos^{56,57,58,59} e também sua associação com esôfago de Barrett⁶⁰ e outras já descritas.

Essa técnica consiste basicamente na administração intravenosa de DISIDA e posterior obtenção de imagens abdominais por uma gama câmera. O refluxo com conteúdo bílio-pancreático será notado por um aumento na radiação captada no estômago⁶¹.

O teste com DISIDA mostra-se com alta sensibilidade no diagnóstico do refluxo duodeno-gástrico⁶², porém é na quantificação desse refluxo e na diferenciação com o RDGE que aparecem problemas. Estudos comparativos com técnicas de monitoração contínua do pH gástrico mostraram que não se consegue eficientemente quantificar o refluxo¹⁸. Problemas como a sobreposição da flexura duodeno-jejunal e em menor escala da sobreposição do lobo esquerdo do fígado podem ser responsáveis por problemas na acurácia da quantificação deste exame^{63,64}. Para solucionar esse problema, por outro lado, podem ser usados programas de computador para analisar os dados coletados e eliminar o maior número possível de erros conhecidos⁶⁵. Além dos computadores pode-se adotar no exame a infusão contínua de DISIDA visando aumentar a acurácia e utilidade do exame⁶⁶. Outra proposta para se melhorar análise dos resultados seria usar a taxa de persistência do refluxo ao invés de sua intensidade, classificando o refluxo em diversos graus de duração⁶⁷. Aparentemente esta é a proposta mais interessante.

Waring et al.⁶⁸ relataram que em pacientes com esôfago de Barrett, especialmente esôfago de Barrett complicado, existia uma maior freqüência de refluxo bílio-pancreático detectado pela cintilografia com DISIDA 99mTc do que os pacientes controle sem doença.

Espectrofotometria (Bilitec® 2000)

É método recente para detectar o refluxo duodeno-gástrico ou RDGE. No âmbito ambulatorial,

é um espectrofotômetro de fibra óptica, conhecido por Bilitec® 2000⁶⁹. O princípio de funcionamento do aparelho é associar um determinado comprimento de onda com a bilirrubina; no caso da absorção em 470 nm indica presença de bilirrubina, independente do pH.

O sistema de monitorização consiste em dois diodos emissores de luz num comprimento de onda de 470 e 565 nm, uma sonda que conduz esses sinais de luz para uma ponta recebe-o de volta através de um feixe de fibra óptica para um sistema decodificador. Este sistema utiliza os dois valores citados anteriormente para medir a bilirrubina. A medida ocorre quando há conversão da luz num pulso elétrico que, após ser amplificado, é processado por um microcomputador. Calcula-se a diferença entre as absorvâncias, que representa a absorvância da bilirrubina em amostras de conteúdo DG, há um intervalo de oito segundos entre cada leitura feita⁷⁰.

Muitos estudos foram feitos para validar e mesmo provar a eficiência do Bilitec® 2000. Bechi et al.⁷¹ observaram eficiência da sonda em diferentes concentrações de bilirrubina em soluções aquosas num suco gástrico artificial e comparou com leituras do espectrofotômetro laboratorial. Experimentos *in vitro* foram realizados ao mesmo tempo com o aspirado gástrico e monitorização da bilirrubina. Nota-se uma correlação linear entre análise por fibra óptica, na espectrofotometria e achado na concentração da bile ácido. Havia na análise por Bilitec® e colecintilografia uma concordância de 92% nos achados.

Estudos de Caldweell et al.⁷² mostraram que em pacientes com esôfago de Barret não existe aumento significativo no pH gástrico e esofágico quando há a presença de bile. Isto mostra que a observação de pH gástrico maior que 4 e esofágico acima de 7^{73,74} não indica uma boa marcação para se concluir presença de conteúdo duodenal alcalino, reforçando a necessidade de exames específicos e sensíveis para detectar esse refluxo.

O Bilitec® pode ser usado também como estudo para os efeitos de drogas no tratamento clínico dos pacientes, através de comparações do volume e do pH do refluxo, antes e após o uso de inibidor de bomba protônica. Harmone et al.⁷⁵ em seu estudo com coelhos, concluíram que uma elevação do pH intragástrico e intraesofageal causada pelo inibidor de bomba protônica, inativaria os efeitos dos sais biliares conjugados, que causa a agressão à mucosa esofágica.

Alguns autores sugeriram que a monitorização por Bilitec® subestimava o refluxo dentro de um ambiente ácido. Observou-se *in vitro* que a medida de pH se mantinha constante num intervalo de 7,5 a 3,5, mas entre 2,5 e 1,5 numa temperatura de 37°C

havia um decaimento da absorção de 24% até 36%, uma teoria, não comprovada, diz que provavelmente o ambiente ácido leva à uma dimerização da bilirrubina. No entanto, estudos mais recentes relatam que o erro na leitura de absorvância durante um episódio de exposição ácida do esôfago não possui relevância clínica⁷⁶, nem diminuiu a sensibilidade do método.

DISCUSSÃO

A monitorização clínica dos pacientes com possibilidade de cursar com complicações torna-se um procedimento de fundamental importância preventiva. Provavelmente o melhor acompanhamento seria a utilização da monitorização do pH, junto com o uso do Bilitec® 2000, para que se observe a presença tanto do refluxo gástrico, como duodenal no esôfago, pois tem-se descrito que a mistura destes dois refluxos gera uma espécie de “sinergismo tóxico”, quando comparado com a ação apenas do refluxo gástrico.

A existência de uma íntima relação do refluxo bílio-pancreático no desenvolvimento do adenocarcinoma, evidencia a importância no rastreamento deste tipo de refluxo para que se possa aplicar uma terapêutica no sentido de curar o indivíduo sintomático e ao mesmo tempo oferecer uma “profilaxia” para a complicação final que é o câncer.

No entanto o aumento na frequência dos casos de adenocarcinoma de esôfago nos últimos 20 anos provavelmente pouco se deve a apenas a ocorrência do refluxo duodenal, pensou-se então na associação com outros fatores. A princípio o que mais chamava a atenção era a utilização de medicamentos como os supressores da secreção ácida, representados por antagonistas de receptor H2 introduzidos na década de 70 e os inibidores de bomba introduzidos nos anos 80. A utilização dessas drogas sem o conhecimento adequado do quadro fisiopatológico pode ao invés de curar, evoluir com uma complicação não prevista. Uma explicação seria de que a terapia com esses medicamentos neste caso mostrou que a supressão da secreção ácida favorece a ocorrência de complicação do esôfago de Barrett por atuação do refluxo bílio-pancreático, ou seja, na vigência de um ambiente de maior Ph há maior probabilidade do tripsinogênio se converter em tripsina e assim ocorrer lesão do epitélio esofágico.

Em um modelo experimental em ratos observou-se que 80% dos ratos gastrectomizados evoluíram com adenocarcinoma de esôfago, evidenciando assim que a secreção ácida possui um papel “protetor” para o esôfago frente ao refluxo duodenal. Portanto, existe um relativo balanço entre as secreções e quando isso é rompido, por qualquer

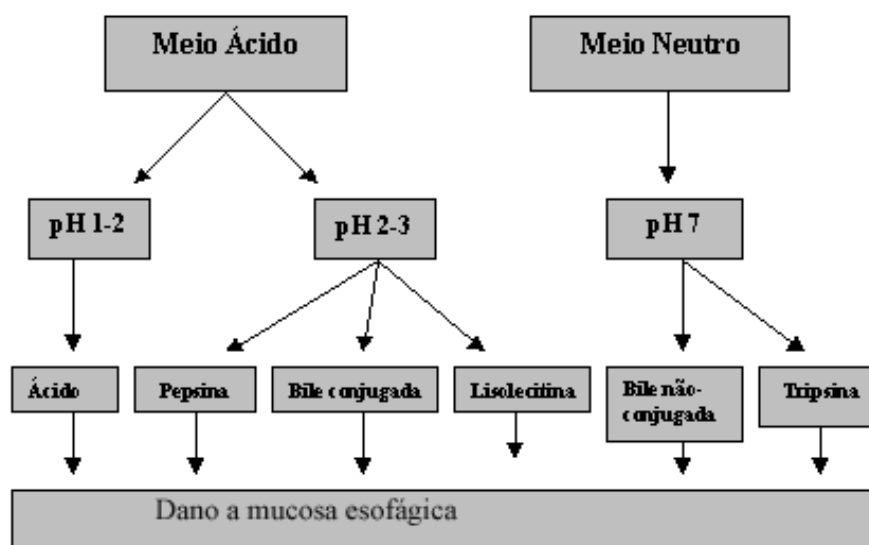
motivo ou ainda que atinjam regiões que fisiologicamente não deveriam entrar em contato, ocorre injúria do esôfago.

A monitorização clínica dos pacientes com possibilidades de cursar com complicações, torna-se um procedimento de fundamental importância preventiva. Provavelmente o melhor acompanha-

mento seria a utilização da monitorização do pH, junto com o uso do Bilitec® 2000, para que se observe a presença tanto do refluxo gástrico, como duodenal no esôfago, pois tem sido citado que a mistura destes dois gera uma espécie de “sinergismo tóxico”, quando comparado com a ação apenas do refluxo gástrico.

Tabela 1.

Método	Vantagens	Desvantagens
Endoscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil visualização da bile 	<ul style="list-style-type: none"> • Pouca sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo • Precisa de sedação • Custo elevado
Estudo por aspiração	<ul style="list-style-type: none"> • Menos invasivo do que a endoscopia • Não tem sedação • Custo baixo 	<ul style="list-style-type: none"> • Curto período de estudo • Requer familiaridade com o ácido biliar
Cintilografia (DISIDA)	<ul style="list-style-type: none"> • Não invasivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Semi-quantitativo • Exposição radioativa • Custo elevado
Monitorização do pH	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil de fazer • Relativamente não invasivo • Monitorização prolongada • Ambulatorial 	<ul style="list-style-type: none"> • PH > 7 não há marcação • Não é específico para refluxo bílio- pancreático
Bilitec®	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil de fazer • Relativamente não invasivo • Monitorização prolongada • Ambulatorial • Boa correlação com concentrações de ácidos biliares 	<ul style="list-style-type: none"> • Subestimação de cerca de 30% do refluxo bílio- pancreático em acidez média (pH < 3,5) • Requer modificação da dieta



Takeda FR, Szachnowicz S, Apolônio R, Kawamoto F, Tacconi MR, Cecconello I. Duodeno-gastro-esophageal reflux (DGER), gastro-esophageal reflux disease (GERD). *Rev Med (São Paulo)*. 2005 jan.-mar.;84(1):25-33.

ABSTRACT: The reflux of duodenal content through the pylorus into the stomach is a normal physiologic event occurring most commonly at night but also in post-prandial periods; and it often caused symptoms and primary diseases. However, when it's excessive, it may be pathologic and associated with gastritis, gastric ulcers, gastric carcinoma, dyspepsia and gastric-esophageal reflux disease (GERD). The incidence and prevalence of GERD are high and it represents the main gastroenterologic disease. The pathophysiology of GERD's complications, e.g. Barrett's Esophagus, is also related, but after the introduce of bile monitoring, some of changes of esophagus's epithelium have been attributed by duodenal-gastric-esophageal reflux (DGER). Before introducing the bilirubin monitoring, all techniques in detecting DRGE had poor sensitivity and specificity. Recently, a new fiberoptic spectrophotometer was developed which detects DGER, and a great of controversial issues have started in literature. Parallel, experimental studies have been developed and it seems that the excessive DGER has relationship with Barrett's Esophagus and adenocarcinoma. The aim of this study is to discuss the controversial of literature, and to evaluate all techniques in detecting DGER (advantages, disadvantages, sensibility and specificity). We'll discuss the real importance of DGER in Barrett's Esophagus and your complications.

KEY WORDS: Adenocarcinoma/diagnosis. Gastroesophageal reflux/complications/physiopathology. Bili reflux/etiology.

REFERÊNCIAS

- Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LP, Henry MA, Meneghelli UG, Quigley E, Brazilian Consensus Group. Brazilian Consensus on Gastroesophageal Reflux Disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):241-8.
- Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shawi M, Talley NJ, on behalf of the Genval Workshop Group. An evidence based appraisal of reflux disease management. The Genval Workshop Report. *Gut*. 1999;44(Suppl):S1-S16.
- Moss SF, Arnold R, Tytgat GNJ, Spechler SJ, Delle-Fave G, Rosin D, Jensen RT, Modlin IM. Consensus Statement for Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Result of Workshop Meeting at Yale University School of Medicine, Department of Surgery, November 16 and 17, 1997. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27(1):6-12.
- Thoson AB, Chiba N, Armstrong D, Tougas G, Hunt RH. The Second Canadian Gastroesophageal Reflux Disease Consensus: moving forward to new concepts. *Can J Gastroenterol*. 1998;12(8):551-6.
- Conference de Consensus Franco-Belge. Reflux gastroesophagien de l'adulte-diagnostic et traitement. Paris, France, 21-22 Janvier 1999. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999;23(Suppl):S1-S320.
- Gallup Organization National Survey. Heart burn across America. Princetown: The Gallup Organizations; 1998.
- Ritchie WP. Alkaline reflux gastritis: an objective assessment of its diagnosis and treatment. *Ann Surg*. 1980;92:288-98.
- Rinderknecht H, Renner IG, Doublas AP, Adham NF. Profiles of pure pancreatic secretions obtained by direct pancreatic duct cannulation in normal healthy human subjects. *Gastroenterology*. 1978;75:1083-9.
- Keane FB, Dimagno EP, Malagelada JR. Duodenogastric reflux in humans: its relation to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic and biliary secretion. *Gastroenterology*. 1981;81:726-31.
- Barthlen W, Liebermann-Moffert D, Feussner H, Stein HJ. Influence of pH on bile acid concentration in human, pig and commercial bile implication for "alkaline" gastro-esophageal reflux. *Dis Esophagus*. 1994;7:127-30.
- Keane FB, Dimagno EP, Malagelada JR: Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion. *Gastroenterology*. 1981;81:726-31.
- Warshaw AC. Bile gastritis without prior gastric surgery: contributing role of cholecystectomy. *Am J Surg*. 1981;137:527-53.
- Malagelada JR, Phillips SP, Shorter RG, Higgins JA, Magrina C, van Heerden JA, Adson MA. Postoperative reflux gastritis: pathophysiology and long term outcome after Roux-en-Y diversio. *Ann Intern Med*. 1985;103(2):173-83.
- Madson RJ, DeMeester TR. Importance of duodenogastric reflux in the surgical outpatient practice. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:48-53.
- Cooperman AM. Postoperative alkaline reflux gastritis. *Surg Clin N Am*. 1976;56:1445-59.
- Attwood SEA, DeMeester TR, Bremmer CG, Barlow AP, Hinder RA. Alkaline gastroesophageal reflux:

- implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery*. 1989;106:764-70.
17. Attwood SE, Ball CS, Barlow AP, Jenkinson L, Norris TL, Watson A. Role of intragastric and intraesophageal alkalization in the genesis of complications in Barrett's columnar-lined lower oesophagus. *Gut*. 1993;34(1):11-5.
 18. Miwa K, Hattori T, Miyazaki I. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis. *Cancer*. 1995;75(Suppl 6):1426-32.
 19. Marshall REK, Anggiansah A, Owen JW. Bile in the esophagus. Clinical relevance and ambulatory detection. *Br J Surg*. 1997;84:21-8.
 20. Attwood, SEA, Ball CS, Barlow AP, Jeninson L, Norris TL, Watson A. Role of intragastric and intraesophageal alkalization in the genesis of complications in Barrett'columnar lined lower oesophagus. *Gut*. 1993;34:11-5.
 21. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: A review of animal and humam studies. *Gastroenterology*. 1995;108:897-1907.
 22. Attwood SEA, DeMeester TR, Bremmer CG, Barlow AP, Hender RA. Alkaline gastroesophageal reflux: implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery*. 1989;106:764-70.
 23. Sears RJ, Champion G, Richter JE. Characteristics of partial gastrectomy (PG) patients with esophageal symptoms of duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:211-5.
 24. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA. Complications of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg*. 1992;216:35-43.
 25. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Hennessy TPJ. Barrett's esophagus: pH profile. *Br J Surg*. 1987;74:774-6.
 26. Iascone C, DeMeester TR, Little AG, Skinner DB. Barrett's esophagus: functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy. *Arch Surg*. 1983;118:543.
 27. Lillemoe K, Johnson L, Harmon J. Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagites. *Surgery*. 1982;92(2):276-84.
 28. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1994;107:747-54.
 29. Vaezi MF, Richter JE. Synergins of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery*. 1995;117:699-704.
 30. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1996;111:1192-9.
 31. Fein M, Ireland AP, Ritter M, Peters J, Hagen JA, Bremmer C, DeMeester TR. Duodenogastric potentiates the injurious effects of gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg*. 1997;1(1):27-33.
 32. Clark GW, Smyrk TC, Mirvish SS, Anselmino M, Yamashita Y, Hinder RA, DeMeester TR, Birt DF. Effect of gastroduodenal juice and dietary fat on the development of Barrett's esophagus and esophageal neoplasia: an experimental rat model. *Ann Surg Oncol*. 1994;1(3):252-61.
 33. Pera M, Cardesa A, Bombi JA, Ernst H, Pera C, Mohr U. Influence of esophagojejunostomy on the induction of adenocarcinoma of the distal esophagus in Sprague-Dawley rats by subcutaneous injection of 2,6-dimethylnitrosomorpholine. *Cancer Res*. 1989;49(23):6803-8.
 34. Miwa K, Hattori T, Miyazaki I. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis. *Cancer*. 1995;75(Suppl 6):1426-32.
 35. Ireland AP, Peters JH, Smyrk TC, DeMeester TR, Clark GW, Mirvish SS, Adrian TE. Gastric juice protects against the development of esophageal adenocarcinoma in rat. *Ann Surg*. 1996;224(3):358-71.
 36. Harmon J, Doang T, Gadacz T. Bile acids are not equally damaging in the gastric mucosa. *Surgery*. 1978;84(1):79-86.
 37. Harmon J, Bass BL, Batzri S. Alkaline reflux gastritis; mechanism of injury. *Problems in general. Surgery*. 1993;10:201-6.
 38. Schweitzer EJ, Bass BL, Batzri S, Harmon JW. Bile acid accumulation by rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci*. 1986;31(10):1105-13.
 39. Clark GW, Smyrk TC, Mirvish SS, Anselmino M, Yamashita Y, Hinder RA, DeMeester TR, Birt DF. Effect os gastroduodenal juice and dietary fat on the development of Barrett's esophagus and esophageal neoplasia; an experimental rat model. *Ann Surg Oncol*. 1994;1(3):252-61.
 40. Pera M, Cardesa A, Bombi JA, Ernst H, Pera C, Mohn U. Influence of esophagojejunostomy on the induction of adenocarcinoma of the distal esophagus in Sprague-Dawley rats by subcutaneous injection of 2,6-dimethylnitrosomorpholine. *Cancer Res*. 1989;49(23):6803-8.
 41. Miwa K, Hattori T, Miyazaki I. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis. *Cancer*. 1995;75(Suppl 6):1426-32.
 42. Stein HJ, Kauer WKH, Feussner H, Siewert JR. Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:66-73.
 43. Girelli CM, Cuvello P, Limido E, Rocca F. Duodenogastric reflux: an update. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:648-53.
 44. Vaezi MF, Richter JE. Importance of duodeno-gastroesophageal reflux in the medical outpatient practice. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:40-7.
 45. Stein HJ, Smyrk TC, DeMeester TR, Rouse J, Hinder RA. Clinical value of endoscopy and histology in diagnosis of duodenogastric reflux disease. *Surgery* 1992;112:796-804.
 46. Nasrallah SM, Johnston GS, Gadacz TR, Kim KM. The significance of gastric bile reflux seen at endoscopy. *J Clin Gastroenterol*.1987;9:514-17.
 47. Stein HJ, Feussner H, Kauer W, DeMeester TR,

- Sieqert JR. Alkaline gastroesophageal reflux: assessment by ambulatory esophageal aspiration and pH monitoring. *Am J Surg.* 1984;167(1):163-8.
48. Gotley DC, Morgan AP, Cooper MJ. Bile acid concentrations in the refluxate of patients with reflux oesophagitis. *Br J Surg.* 1988;75(6):587-90.
 49. Muller-Lissner AS, Fraas CJ. Measurements of bile salt reflux are influenced by the method of collecting gastric juice. *Gastroenterology.* 1989;89:1338-41.
 50. Pellegrini CA, DeMeester TR, Wernly JÁ, Hohson LF, Skinner DB. Alkaline gastroesophageal reflux. *Am J Surg.* 1978;135:177-84.
 51. Gotley DC, Appleton GVN, Cooper MJ. Bile acids and trypsin are unimportant in alkaline esophageal reflux. *J Clin Gastroenterol.* 1992;14:2-7.
 52. Mattioli S, Pillotti V, Felice V, Lazzari A, Zannoli R, Bachi ML, et al. Ambulatory 24 hours pH monitoring of the esophagus, fundus and antrum. *Dig Dis Sci.* 1990;35:929-38.
 53. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 1996;111:1192-9.
 54. Singh S, Bradley LA, Richter JE. Determinants of oesophageal "alkaline" pH environment in controls and patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 1993;34:309-316.
 55. Ritchie WP. Alkaline reflux gastritis: an objective assessment of its diagnosis and treatment. *Ann Surg.* 1908;92:288-98.
 56. Alexander-Williams J. Alkaline reflux gastritis: a myth or a disease? *Am J Surg.* 1981;143:17-21.
 57. Du Plessis DJ. Pathogenesis of gastric ulceration. *Lancet.* 1965;1:974-8.
 58. Meshkinpour H, Marks JW, Schoenfield LJ, Bonnoris GG, Carter S. Reflux gastritis syndrome: mechanism of symptoms. *Gastroenterology.* 1980;79:1283-7.
 59. Waring JP, Legrand J, Robert AC. Duodenogastric reflux in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 1990;35:759-62.
 60. Stein HJ, Hinder RA, DeMeester TR, Lloyd B-A, Fuchs KH, Attwoosd SE, Gupta NC. Clinical use os 24-hour gastric pH monitoring vs O-diisopropyl iminodiacetic acid (DISIDA) scanning in the diagnosis of pathologic duodenogastric reflux. *Arch Surg.* 1990;125:966-71.
 61. Sorgi M, Wolverson RL, Mosimann F, Donovan IA, Alexander-Williams J, Harding LK. Sensitivity and reproducibility of a bile reflux test using 99mTC HIDA. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1984;92:30-2.
 62. Drane WE, Karvelis K, Johnson DA, Silverman ED. Scintigraphic evaluation of duodenogastric reflux. Problems, pitfalls, and technical review. *Clin Nucl Med.* 1987;12(5):377-84.
 63. Thomas WE, Jackson PC, Cooper MJ, Davies ER. The problems associated with scintigraphic assessment of duodenogastric reflux. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1984;92:36-40.
 64. Sorg M, Causer D, Wolverson RL, Mosimann F, Tulley N, Ghosh SK, Donovan IA, Alexander-Williams J, Harding LK. Quantitation of errors in bile reflux testes using a gamma camera. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1984;92:33-5.
 65. Lujan Monpean JA, Parrila Paricio P, Robles Campos R, Fuente Jimenez T, Martinez Gomez D. Continuous 99mTc-HIDA infusion as a method for measuring duodenogastric reflux. *Br J Surg.* 1990;77(4):425-7.
 66. Borsato N, Bonavina L, Zanco P, Saitta B, Chierichetti F, Peracchia A, Ferlin G. Proposal of a modified scintigraphic method to evaluate duodenogastroesophageal reflux. *J Nucl Med.* 1991;32(3):436-40.
 67. Warring JP, Legrand J, Chinichian A, Sanowski RA. Duodenogastric reflux in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 1990;35:759-62.
 68. Bechi P, Pucciani F, Baldini F, Cosi F, Falcial R, Mazzanti R, Castagnoli A, Passeri A, Boscherini S. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci.* 1993;38:1297-306.
 69. Vaezi MF, Lacamera RG, Richter JE. Validation studies of Bilitic 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am. J Physiol.* 1994;267: G1050-7.
 70. Bechi P, Pucciani F, Baldini F, Cosi F, Falciai R, Mazzanti R, et al. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci.* 1993;38(7):1297-306.
 71. Caldwell MT, Lawlor P, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessy TP. Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barret's oesophagus. *Br J Surg.* 1995; 82:657-60.
 72. Mattioli S, Pillotti V, Zannoli R, et al. Gastroesophageal and duodenogastric reflux: simultaneous twenty-four hour home recording with a three-probe system (3EGpH). In: Siewert JR, Holscher AH, editors. *Diseases of the esophagus.* Berlin: Springer; 1988. p.836-8.
 73. Stoker DL, Williams JG. Alkaline reflux oesophagitis. *Gut.* 1991;32:1090-2.
 74. Harmon JW, Johnson LF, Maydonovitch CL. Effects of acid and bile salts on the rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci.* 1981;26:65-72.
 75. Cuomo R, Koek G, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Analysis of ambulatory duodenogastroesophageal reflux monitoring. *Dig Dis Sci.* 2000;45:(12),2463-9.