



## EDITORIAL

## «Bolsa de ácido» e suas implicações na patogenia e na terapêutica farmacológica da doença do refluxo gastroesofágico

### “Acid Pocket” and its implications in the pathogenesis and pharmacological therapy of gastroesophageal reflux disease

José Manuel Romãozinho



*Centro de Gastreterologia e Hepatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal*

É consabido que os sintomas clássicos da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) – azia e regurgitação – surgem predominantemente após as refeições, ou seja, na altura em que o suco gástrico se torna menos ácido devido ao efeito tampão dos alimentos<sup>1,2</sup>.

A explicação para este aparente paradoxo parece residir na chamada «bolsa de ácido», designação que traduz a presença de uma camada de ácido (pH=1,6), segregado *de novo*, sobrenadando o topo do conteúdo gástrico, imediatamente abaixo da junção gastroesofágica<sup>3</sup>. A sua formação, no estômago proximal, resultaria numa deficiente mistura do ácido produzido pelo estímulo alimentar com o quimo, condicionada pela motilidade relativamente quiescente daquela região gástrica, na qual a função de acomodação prevalece sobre as contrações peristálticas, favorecendo, assim, uma deposição em camada<sup>3,4</sup>. A «bolsa de ácido», cujo volume pode atingir 70ml, constituiria, deste modo, um evento fisiológico, que se inicia 15 minutos após as refeições e dura mais de 2 horas<sup>3,5,6</sup>.

Todavia, e em consequência da sua peculiar localização, a «bolsa de ácido» atuaria, na prática, como um reservatório para o refluxo ácido<sup>5</sup>. Com efeito, e na sequência da verificação dum aumento similar do número de episódios de relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior

(EEI) após as refeições, tanto em controlos saudáveis como em doentes com DRGE, comprovou-se que, nestes últimos, a probabilidade dos referidos episódios se associarem com refluxo ácido (pH < 4) era 2 vezes superior<sup>7,8</sup>. Tal derivaria, em grande parte, de alterações havidas na «bolsa de ácido», suscetíveis de favorecerem a ocorrência de refluxo patológico, bem tipificadas, aliás, no que habitualmente sucede no contexto da hérnia hiatal por deslizamento (HHD)<sup>9,10</sup>. De facto, e para além de se associar com uma diminuição da função do EEI e da *clearance* esofágica, a HHD poderia ainda contribuir para a patogénese da DRGE através das modificações que provoca no tamanho e localização da «bolsa de ácido»<sup>9,11</sup>. Efetivamente, foi demonstrado que os doentes com DRGE apresentam uma «bolsa de ácido» mais extensa comparativamente aos voluntários saudáveis, facto atribuível à migração proximal da junção gastroesofágica, o mesmo é dizer, à presença de HHD<sup>9</sup>. Contudo, mais importante que a extensão parece ser o posicionamento da «bolsa de ácido», já que, quando ela se situa acima do diafragma, 74-85% dos episódios de relaxamento transitório do EEI são acompanhados de refluxo ácido, contra apenas 7-20% nos casos de localização infradiafragmática<sup>5</sup>. Estes dados foram reforçados pelas conclusões dum análise de regressão logística multivariada, as quais confirmaram a presença de HHD e o posicionamento supradiafragmático da «bolsa de ácido» como fatores independentes maiores para a ocorrência de refluxo ácido no decurso dum episódio de relaxamento transitório do EEI<sup>5</sup>. Pesquisas ulteriores sugerem que a HHD plenamente constituída representaria o ponto de chegada

Correio eletrónico: jmromazinho@gmail.com

de um processo de degradação progressiva da anatomia da junção gastroesofágica, mas não necessariamente o ponto de partida da relevância clínica<sup>11</sup>. Com efeito, qualquer modificação estrutural, ainda que subtil (maior abertura do ângulo da incisura cárdica, por exemplo), que altere a dinâmica da «bolsa de ácido», contribuindo para a migração proximal da mesma, pode resultar na produção de refluxo patológico<sup>11,12</sup>.

À luz dos conceitos patogénicos atrás expandidos, a atuação dos agentes farmacológicos na DRGE visaria um, ou mais, dos 3 objetivos terapêuticos seguintes: migração distal, redução do tamanho e/ou elevação do pH da «bolsa de ácido».

Assim, os fármacos procinéticos, ao incrementarem o tônus do estômago proximal e acelerarem o esvaziamento gástrico, procurariam atingir os 2 primeiros objetivos<sup>13</sup>. Isto foi conseguido, pelo menos em parte, quer pela eritromicina quer pela azitromicina, nomeadamente, neste último caso, em indivíduos com HHD de pequenas dimensões<sup>13,14</sup>. Referência, ainda, a um agonista do ácido gama-aminobutírico (baclofen), o qual revelou a capacidade de reduzir significativamente o tamanho da «bolsa de ácido» em voluntários saudáveis, devido, muito provavelmente, não só ao aumento da pressão do EEl mas também à diminuição da abertura do ângulo da incisura cárdica que a sua administração provoca<sup>12,15</sup>.

No que respeita, por sua vez, aos inibidores da bomba de prótons (IBP), a sua comprovada eficácia, no âmbito da DRGE, estaria relacionada com a prossecução dos 2 últimos objetivos terapêuticos – redução do tamanho e, sobretudo, elevação do pH da «bolsa de ácido»<sup>16</sup>. Quer isto significar que os IBP não eliminam o refluxo e que a resposta dos sintomas específicos de DRGE àqueles fármacos é função do seu grau de dependência relativamente ao ácido<sup>17</sup>. Tal encontra-se bem ilustrado na efetividade progressivamente decrescente dos IBP face à azia, regurgitação, dor torácica e sintomas extraesofágicos<sup>17</sup>.

Por último, o que fazer nos 11-45% dos casos de DRGE com resposta incompleta aos IBP<sup>18</sup>? Duas alternativas farmacológicas de terapêutica adjuvante mereceriam, a este propósito, ser consideradas: antiácido ou a combinação alginato/antiácido<sup>17</sup>. Neste confronto, os dados da literatura privilegiam a opção alginato/antiácido, cuja administração em doentes com DRGE, quando comparada com a toma de antiácido, se associou com uma migração distal (infradiafragmática) da «bolsa de ácido» 3,4 vezes mais frequente e, em decorrência, com uma redução, superior a 75%, do número de episódios de refluxo ácido<sup>19</sup>. Esta mais valia terapêutica do composto alginato/antiácido deriva da sua dupla capacidade em se fixar sobre a «bolsa de ácido», formando uma barreira física ao refluxo, e de com ela interagir, promovendo a neutralização do pH do material refluído<sup>19</sup>.

## Bibliografia

- Mason RJ, Oberg S, Bremner CG, Peters JH, Gadenstätter M, Ritter M, et al. Postprandial gastroesophageal reflux in normal volunteers and symptomatic patients. *J Gastrointest Surg*. 1998;2:342–9.
- Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med*. 2003;70 (Suppl) 5:54–19.
- Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exits at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121:775–83.
- Goetze O, Treier R, Fox M, Steingoetter A, Fried M, Boesiger P, et al. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:725–42.
- Beaumont H, Benning RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk for acidic reflux in healthy subjects and patients with GERD. *Gut*. 2010;59:441–51.
- Clarke AT, Wirz AA, Seenan JP, Gillen D, McColl KE. Paradox of gastric cardia: It becomes more acidic following meals while the rest of stomach becomes less acidic. *Gut*. 2009;58:904–9.
- Trudgill NJ, Riley SA. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2569–74.
- Sifrim D, Holloway R, Silny J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:647–55.
- Clarke AT, Wirz AA, Manning JJ, Ballantyne SA, Alcorn DJ, McColl KE. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket. *Gut*. 2008;57:292–7.
- Pandolfino JE, Zhang Q, Ghosh SK, Post J, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: “Acid pocket” versus “acid film”. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2633–41.
- Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, O’Rourke L, Sifrim D, Smout AJ, et al. The acid pocket: A target for treatment in reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1058–64.
- Curcic J, Schwizer A, Kaufman E, Banerjee S, Pal A, Forras-Kaufman Z, et al. Effect of baclofen on the mechanism of reflux protection in healthy volunteers and patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD) assessed by magnetic resonance imaging (MRI) and high-resolution manometry; a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2012;142. S-92.
- Boeckxstaens G, Bisschops R, Blondeau K, Vos R, Scarpellini E, De Wulf D, et al. Modulation of the postprandial acid and bile pockets at the gastro-esophageal junction by drugs that affect gastric motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;33:1370–7.
- Rohof WO, Bennink RJ, de Ruigh AA, Hirsch DP, Zwinderman AH, Boeckxstaens GE. Effect of azitromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in postprandial period. *Gut*. 2012;61:1670–7.
- Scarpellini E, Vos R, Bisschops R. Influence of baclofen in the postprandial acid pocket at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology*. 2009;136 Suppl 1. A-121.
- Rohof W, Bennink K, Boeckxstaens G. Effect of PPI on the size, position and acidity of the postprandial acid pocket. *Gastroenterology*. 2012;142. S-92.
- Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout A. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:401–14.
- Hungin AP, Hill C, Molloy-Bland M, Raghunath A. Systematic review: Patterns of proton pump inhibitor use and adherence in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:109–16.
- Rohof WO, Benning RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckxstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1585–91.