

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XI

Capítulo 1

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

JÚLIA DA ROSA¹
GABRIELA ISADORA DE OLIVEIRA MAFRA¹
GIULIA DALMOLIN VIEIRA¹
YAGO SATO VICENTE¹
MARIA EDUARDA CALDERAN DA CRUZ¹
MARIA LUIZA AMORIM CUNHA¹
JOÃO PEDRO GERLACH DOTTA¹
SAMUEL DOS SANTOS ESPINDOLA¹
MARIA CLARA MARCHIORI MAFRA¹
HELOISA TEODORO DA SILVA¹
JÚLIA CHRISTAN VIEIRA¹
LARISSA TRAINOTTI DA CUNHA¹
ANA CLARA SANINI DE PAULA¹
ANA TERESA LEAL EGGERT NERI¹
CATARINA MACAGNAN HEUSI¹

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.

Palavras-chave
DRGE; Fisiopatologia; Tratamento.

INTRODUÇÃO

Neste capítulo será abordada a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), uma afecção crônica caracterizada pelo fluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, com ou sem regurgitação, conforme definição do Conselho Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico (CBDRGE). Trata-se de uma condição com manifestações clínicas de espectros variados, sendo a pirose (azia) e a regurgitação ácida as mais frequentes. Os sinais e sintomas podem ser esofagianos e/ou extraesofagianos, associados ou não a lesões teciduais, tendo origem em causas anatômicas ou funcionais.

A DRGE pode ser classificada em primária e secundária. A forma primária é caracterizada pelo surgimento dos sintomas antes do desenvolvimento de complicações, como esofagite de refluxo, estenose esofágica, esôfago de Barrett, apneia, desnutrição, entre outras. Já a forma secundária decorre de doenças preexistentes ou de alterações estruturais e funcionais do trato digestório. Além dos aspectos fisiopatológicos, a DRGE também pode ser desencadeada por fatores emocionais, como traumas e situações de estresse ou nervosismo.

Através da exploração detalhada dos tópicos abordados, busca-se oferecer uma base sólida sobre uma das doenças mais prevalentes no mundo ocidental. No Brasil, a DRGE acomete aproximadamente 12% da população, estando associada a fatores como hábitos alimentares inadequados e obesidade. Trata-se de uma condição que impõe elevados custos econômicos, tanto em termos de diagnóstico e exames quanto no tratamento clínico. Determinados grupos populacionais apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento da DRGE, com maior prevalência observada em indivíduos do

sexo masculino, pessoas com sobrepeso ou obesidade e em faixas etárias mais avançadas (FASHNER *et al.*, 2020). Ademais, fatores como tabagismo, sedentarismo, ansiedade e depressão têm sido fortemente associados ao aumento do risco da doença (KATZKA & KAHRILAS, 2020).

Os dados supracitados evidenciam, não apenas a alta prevalência da DRGE, mas também seu crescente impacto na saúde pública, refletindo nos custos com tratamento, nas perdas econômicas relacionadas ao afastamento laboral e na redução na qualidade de vida dos indivíduos acometidos (ALVES *et al.*, 2025).

FATORES DE RISCO

A DRGE é multifatorial quanto aos riscos envolvidos em seu desenvolvimento e agravamento, incluindo alterações anatômicas e fisiológicas, hábitos de vida e o uso de determinados fármacos. Entre os fatores de risco anatômicos e fisiológicos, destaca-se como principal mecanismo fisiopatológico o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (EEI), que está subjacente ao refluxo ácido. Esse relaxamento é mediado pelo nervo vago e geralmente desencadeado pela distensão gástrica, ocorrendo com maior frequência no período pós-prandial (DOMINGUES & MORAES FILHO, 2021). Além disso, a hipotonia do EEI compromete a barreira antirrefluxo e constitui outro importante fator predisponente. Os valores normais de pressão do EEI variam entre 10 e 45 mmHg, sendo considerada hipotonia severa quando a pressão está entre 1 e 4 mmHg, condição que representa um fator preditivo de formas mais graves e recorrentes da doença.

Tal disfunção pode ser agravada por fatores predisponentes, como dieta rica em gorduras, obesidade, consumo de álcool, tabagismo e doenças sistêmicas, como a esclerodermia (CHEN

& BRADY, 2019). Outro fator anatômico relevante é a hérnia de hiato, condição em que ocorre a migração de uma porção do estômago da cavidade abdominal para o tórax através do hiato esofágico do diafragma. Essa alteração resulta na perda da relação anatômico-funcional entre o EEI e os pilares diafragmáticos, comprometendo o mecanismo antirrefluxo. Hérnias com mais de 3 cm estão associadas a maior exposição ácida no esôfago distal, aumento da frequência dos episódios de refluxo, esofagite erosiva e formação de um bolsão ácido supradiafragmático, que intensifica o refluxo durante episódios de relaxamento transitório do EEI (DOMINGUES & MORAES FILHO, 2021).

A predominância da DRGE está fortemente associada a fatores modificáveis, especialmente fatores associados ao estilo de vida. Entre eles, destaca-se o excesso de peso corporal, em especial a obesidade, a qual contribui para o desenvolvimento da doença por diversos mecanismos, aumento da pressão intra-abdominal devido ao acúmulo de gordura visceral, comprometimento do EEI, presença de hérnia de hiato, alterações hormonais e inflamatórias e maior volume gástrico após refeições, que provocam o deslocamento do ácido do estômago para o esôfago, favorecendo o refluxo. A ausência da atividade física regular contribui para o ganho de peso e o agravamento da obesidade, ambos fatores de risco para a DRGE. Hábitos alimentares também exercem papéis significativos para a gênese da doença. Padrões alimentares irregulares, alimentação excessiva e refeições tardias, logo antes de dormir, são exemplos associados à piora do quadro. A dieta com preferência por alimentos gordurosos manifesta tempo de esvaziamento gástrico prolongado, aumentando a pressão intragástrica. Dietas ricas em alimentos açucarados e picantes exercem efeito irritativo direto sobre a mucosa esofágica. Ademais, o alto consumo de bebidas de

acidez elevada, a exemplo de refrigerante e sucos de frutas cítricas, pode promover lesões na mucosa esofágica já sensibilizada, desencadeando o desconforto esofágico e a sintomatologia da doença. O tabagismo e o consumo exacerbado de álcool relaxam o EEI, permitindo o refluxo do ácido (TARASZEWSKA, 2021).

QUADRO CLÍNICO

A azia é o sintoma clássico e mais significativo da DRGE. Caracteriza-se por uma dor ou queimação na região retroesternal, podendo irradiar até a cavidade oral. No entanto, apenas uma pequena porcentagem dos casos de refluxo é sintomática (CHHABRA & INGOLE, 2022). A azia também é frequentemente associada a um gosto amargo no fundo da boca, com ou sem regurgitação do líquido refluído (CLARRETT & HACHEM, 2018). Azia com dois ou mais episódios semanais é um sintoma que pode ser usado para diagnosticar a DRGE. No entanto, as manifestações também podem estar presentes com menos frequência. Se forem incômodos, elas impactam negativamente o bem-estar. A frequência e a intensidade da azia não estão relacionadas à extensão da lesão esofágica (CHHABRA & INGOLE, 2022)

Junto à azia, é comum a regurgitação do conteúdo gástrico. Outro sintoma associado é a salivação excessiva, que ocorre como resposta à irritação causada pelo ácido no esôfago. Apesar de menos frequentes, podem ocorrer ainda disfagia (dificuldade para engolir) e odinofagia (dor ao engolir), especialmente em pacientes com DRGE crônica. A disfagia, em particular, é considerada um sinal de alerta e justifica a realização de uma endoscopia digestiva alta, pois pode indicar complicações como estenose péptica, esôfago de Barrett ou até câncer de esôfago, além de anemia, sangramento e perda de

peso (CHHABRA & INGOLE, 2022). A endoscopia é recomendada na presença de sintomas de alarme e para triagem de pacientes com alto risco de complicações (por exemplo, esôfago de Barrett, incluindo aqueles com sintomas crônicos e/ou frequentes, idade > 50 anos, raça branca e obesidade central) (MARABOTTO *et al.*, 2024).

Apesar de os sintomas típicos da DRGE serem amplamente reconhecidos, suas manifestações extraesofágicas são frequentes e, por vezes, subdiagnosticadas. Essas incluem pigarro, rouquidão e globus faríngeo. A causa do globus não é bem compreendida, mas acredita-se que a exposição da hipofaringe ao ácido leve ao aumento da tonicidade do esfíncter esofágico superior (EES). O refluxo também pode precipitar broncospasmos, exacerbando asma e gerando tosse, dispneia e sibilância, além de que alguns pacientes com DRGE também podem apresentar náuseas e vômitos crônicos. Ademais, devem-se atentar aos sinais de alarme, que indicam necessidade de investigação endoscópica: disfagia, odinofagia, perda ponderal inexplicada e sinais de sangramento digestivo (CLARRETT & HACHEM, 2018).

Os sintomas da DRGE devem ser considerados distintos da dispepsia. A dispepsia é definida como desconforto epigástrico, sem azia ou regurgitação ácida, com duração superior a um mês. Ainda, a dispepsia pode estar associada a distensão abdominal/plenitude epigástrica, eructações, náuseas e vômitos (CLARRETT & HACHEM, 2018).

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da DRGE é considerada multifatorial, envolvendo diversos fatores que contribuem para sua gênese (DEL GRANDE *et al.*, 2018). A fisiologia normal do esôfago contribui para a proteção contra agentes agressores,

como pepsina, sais biliares, enzimas pancreáticas e ácido clorídrico, presentes no conteúdo gástrico que pode ultrapassar a barreira de proteção antirrefluxo. Assim, para a instalação da patologia, é necessária a presença da diminuição do *clearance* esofágico e o comprometimento da barreira antirrefluxo, causado principalmente pela hipotonia do EEI. Dessa maneira, os relaxamentos transitórios do esôfago acontecem com maior frequência, permitindo a exposição contínua do refluxato à parede esofágica (ALACRINO *et al.*, 2024).

Entretanto, o refluxo em questão não é patognomônico da DRGE, visto que em indivíduos saudáveis esse refluxo acontece como processo de limpeza do volume por função peristáltica e como neutralização de quantidades pequenas de ácido residual por saliva alcalina deglutida. Na fisiologia, este processo acontece devido ao esfíncter esofágico inferior relaxar por conta da ausência de deglutição decorrente do reflexo mediado pelo nervo vago, o qual é estimulado pela distensão gástrica. Na DRGE, o paciente apresenta relaxamento temporário do EEI ou diminuição da pressão do mesmo em descanso, gerando, conseqüentemente, regurgitação (AZZAM, 2018). Ademais, o esvaziamento gástrico retardado e o aumento da pressão e da distensão gástrica, causada pela obesidade central, por exemplo, são fatores significativos na fisiopatologia da condição (RETTURA *et al.*, 2021).

A pirose e a regurgitação, sintomas clássicos da DRGE, bem como os sintomas atípicos, se manifestam a partir do momento que o epitélio esofágico entra em contato com os agentes agressores. O conteúdo ácido do refluxo estimula as células epiteliais a secretar quimiocinas, que promovem a atração de células inflamatórias para a mucosa esofágica. Esse processo inflamatório contribui para a lesão do te-

cido esofágico, agravando os sintomas da doença. A mucosa apresenta mecanismos de defesa variados, sendo composta por uma barreira pré-epitelial e pós-epitelial. A primeira é composta por uma camada aquosa não agitada, associada ao bicarbonato da saliva deglutida e das secreções das glândulas submucosas. Já a camada pós-epitelial de defesa é composta pelo suprimento sanguíneo do esôfago. As pepsinas acidificadas e o ácido clorídrico danificam as junções intercelulares, o que promove o aumento da permeabilidade intracelular e dilatação dos espaços intercelulares, propiciando o surgimento da DRGE (MEIRA *et al.*, 2019).

Além dos fatores mecânicos, a hipersensibilidade esofágica ao ácido também é um componente relevante na fisiopatologia da DRGE, visto que pequenas quantidades de refluxo podem desencadear sintomas intensos. Essa dinâmica sugere que a percepção dos sintomas de DRGE não está relacionada exclusivamente ao quantitativo de ácido que reflui para o esôfago, mas também à resposta sensorial individual de cada paciente. Tal característica é observada com frequência na forma não erosiva da condição, em que os sintomas são desproporcionalmente intensos em comparação com as lesões observadas (SAWADA *et al.*, 2023).

DIAGNÓSTICO

Quanto ao diagnóstico da DRGE, ele é comumente feito pela soma de sintomas clínicos, resposta à supressão ácida, além de testes objetivos com endoscopia digestiva alta (EDA) e pHmetria esofágica (CESARIO *et al.*, 2018). Logo, o diagnóstico de DRGE deve ser suspeitado a partir de anamnese e exame físico criteriosos. Na criança, por exemplo, as queixas mais comuns são dor abdominal associada às refeições, regurgitações, vômitos frequentes ou

intermitentes, queimação retroesternal, faringodinia matinal, saciedade precoce e raramente disfagia. Irritabilidade e choro frequente durante a ingestão de alimentos, bem como ingestão diminuída de alimentos, dificuldade em ganhar peso, anemia e fraqueza são indicativos de DRGE e merecem investigação mais detalhada (SOUSA *et al.*, 2022). O primeiro passo para o diagnóstico adequado da DRGE é o conhecimento do conceito atual da afecção e de suas várias formas de apresentação clínica.

Em pacientes com história sugestiva de DRGE não complicada, manifestando-se com sintomas típicos de pirose e/ou regurgitação, pode-se oferecer tratamento empírico com inibidor de bomba de prótons (IBP) para confirmar a doença. Os sintomas típicos que respondem à supressão ácida oferecem evidências adicionais de exposição patológica ao ácido esofágico e é razoável assumir um diagnóstico de DRGE em pacientes que respondem à terapia apropriada. Por outro lado, sintomas típicos que não melhoram justificam exames adicionais para demonstrar a existência de DRGE e avaliar para um diagnóstico alternativo. Da mesma forma, pacientes com manifestações atípicas ou dor torácica não cardíaca devem ser considerados para testes de função esofágica antes da terapia empírica. Este teste empírico é contraindicado em pacientes com sintomas de alarme como disfagia, perda ponderal e sangramentos (CESARIO *et al.*, 2018; GYAWALI *et al.*, 2018).

Quando os sintomas putativos da DRGE não respondem à terapia empírica com IBP, a EDA é aconselhada tanto para avaliar as complicações da DRGE quanto para detectar possíveis diagnósticos alternativos. A endoscopia digestiva alta permite avaliar a mucosa esofágica em pacientes com DRGE e obter biópsias de lesões como metaplasia de Barrett, estenoses ou

massas (SAKURAI *et al.*, 2019; CESARIO *et al.*, 2018; GYAWALI *et al.*, 2018).

Pacientes com sintomas atípicos de DRGE geralmente têm baixa prevalência de esofagite endoscópica. Portanto, uma endoscopia digestiva alta não é necessária para o diagnóstico e é realizada principalmente para avaliação de complicações associadas à DRGE e diagnósticos alternativos. Pacientes com sintomas de alarme, como anemia, perda de peso e disfagia, ou história de DRGE crônica e idade igual ou superior a 50 anos devem receber endoscopia de triagem para esôfago de Barrett (CESARIO *et al.*, 2018; GROULX *et al.*, 2020).

A pHmetria de 24h monitora a presença de ácido no esôfago registrada ao longo de um dia, por meio de um cateter de pH transnasal colocado nas proximidades do esôfago inferior. O teste é considerado positivo se o pH ficar abaixo de 4 por um tempo superior a 5 segundos. O traçado (variações gráficas do pH) de um paciente na pHmetria é analisado e os resultados são expressos usando seis componentes padrões, que servem como parâmetro para calcular o chamado DeMeester Score, medida global da exposição ácida esofágica. Dessa forma, quando DeMeester for maior que 14,72 é considerado indicativo de refluxo (GYAWALI *et al.*, 2018; CESARIO *et al.*, 2018).

Assim, nota-se que a endoscopia digestiva alta e a pHmetria esofágica prolongada são os dois métodos de análise relacionados de forma direta com o diagnóstico da DRGE. O primeiro identifica o subgrupo da doença que cursa com esofagite e ainda propicia a realização de coleta de material de biópsia para estudo histológico; já o segundo caracteriza o grupo com RGE patológico sem esofagite com definição do padrão de refluxo.

Ademais, existem outros métodos diagnósticos que, apesar de não serem usados diretamente para o diagnóstico de DRGE, apresentam

utilidade na prática clínica, como o estudo radiológico contrastado do esôfago, que avalia a morfologia do esôfago, e a impedanciometria esofágica, a qual possibilita o acompanhamento dos movimentos do conteúdo intraluminal esofágico (KATZ *et al.*, 2021).

TRATAMENTO

O tratamento da DRGE pode acontecer de diversas maneiras, dependendo da gravidade do caso e opções escolhidas pelo paciente em relação ao estilo de vida a ser adotado, porém, entre as alternativas estão a combinação de medidas comportamentais/conservadoras e farmacológicas. Entre as medidas comportamentais estão: diminuição da ingestão de alimentos gordurosos, ultraprocessados, cítricos, bebidas alcoólicas, café e chocolate, por exemplo, diminuir a taxa tabágica, como também peso corporal, evitar deitar logo após refeições (após cerca de 2 horas) e evitar refeições copiosas ou altamente calóricas. Entre os medicamentos, há omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol, que são IBPs, responsáveis por bloquear a fase final da secreção ácido gástrico, ou seja, ajudam na redução da irritação da mucosa esofágica, aliviar sintomas como azia, reparar as lesões no esôfago e prevenir complicações como úlceras, estenoses e esôfago de Barrett (alto risco de adenocarcinoma), como também controlam adequadamente os sintomas ácido-dependentes da DRGE. São administrados de 6 a 12 semanas, mas, em casos mais graves, pode ultrapassar esse tempo, sabendo que cerca de 50% dos pacientes necessitam de tratamento prolongado para se manterem assintomáticos. Os IBP são mais eficazes que outras drogas, contudo, têm maiores efeitos colaterais (MORAES FILHO *et al.*, 2024).

Outras opções medicamentosas são antiácidos de contato ou protetores de mucosa, indicados para sintomas esporádicos, pontuais, leves a moderados e diminuição da acidez noturna, como o sucralfato, complexo de sacarose com hidróxido de alumínio que cobre a mucosa gástrica, duodenal e esofágica impedindo o contato do suco gástrico e bismuto, metal pesado com propriedades protetoras e antimicrobianas. Pacientes que não respondem ao tratamento clínico e apresentam complicações associadas à DRGE podem ser candidatos a intervenções cirúrgicas. A funduplicatura laparoscópica, que consiste no reforço da junção gastroesofágica por meio de uma fixação estomacal ao redor do esôfago distal, é uma técnica frequentemente utilizada, apresentando bons resultados em termos de controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida a longo prazo (WEBER *et al.*, 2024).

COMPLICAÇÕES

A DRGE é uma condição que interfere significativamente na higidez dos indivíduos. No mundo, a prevalência se aproxima dos 14%, enquanto no Brasil, 20 milhões de brasileiros são, de alguma maneira, atingidos pela DRGE. Nesse sentido, justamente por afetar um grande número de pessoas, essa doença é muitas vezes subestimada e banalizada, podendo direcionar os doentes à evolução de um quadro pequeno, e simples, como o de pirose, para um adenocarcinoma esofágico. Dessa forma, a identificação precoce e o tratamento adequado são essenciais para diminuir as chances de complicações (CARTER & SHAH, 2024).

Nesse viés, a progressão da DRGE está atrelada a um longo período de exposição da mucosa esofágica ao ácido estomacal, como também a outros componentes gastroduodenais.

Assim, danos sequenciais podem alterar a estrutura celular, favorecendo o aparecimento de úlceras e estenose esofágica; esôfago de Barrett e displasias.

De início, o problema mais comum quando se trata de DRGE é a esofagite. A inflamação do esôfago é a manifestação clínica de um avanço, ou excesso, do refluxo gastroesofágico, dado que o frequente contato do ácido na parede mucosa do tubo favorece a formação de lesões, podendo ser classificada como erosiva, quando a inflamação ultrapassa a barreira de defesa do muco, e abre margem para uma hemorragia digestiva alta. Acompanhando essa inflamação, odinofagia, disfagia, dor e dificuldade ao engolir diminuem a qualidade de vida dos acometidos pela esofagite.

Ademais, o esôfago normal apresenta 30 mm de diâmetro, mas, com a constante irritação da mucosa, essa medida pode diminuir, chegando a 13 mm ou menos. Esse cenário indica o quadro de estenose péptica, outra complicação possível que se caracteriza pelo estreitamento anormal do esôfago e, conseqüentemente, dificuldade progressiva para engolir alimentos. Quando há esse impedimento ao deglutir, o paciente fica suscetível à anemia, desnutrição e, até mesmo, em casos mais avançados, ao impedimento da passagem de alimento, devido a motilidade prejudicada do esôfago, aumentando as chances de asfixia (DESAI & MOUSTARAH, 2023).

O esôfago de Barrett também se apresenta como uma complicação marcante da DRGE, em que ocorre a danificação da homeostasia celular e a substituição do epitélio escamoso do esôfago distal pelo epitélio colunar devido ao processo da metaplasia intestinal, um mecanismo de defesa na qual ocorre a substituição de um tipo celular por outro. Essa reação é desencadeada pela DRGE pois a mesma leva à exposição crônica do esôfago ao ácido estomacal,

órgão que não possui as características fisiológicas para entrar em constante contato com substâncias que possuem esse nível de acidez. Caso o estímulo agressivo ao organismo persista, esse processo pode evoluir para uma displasia, processo fisiológico pré-neoplásico em que é evidenciada a desorganização da estrutura tecidual e a elevação da taxa de proliferação celular, complicação que potencializa a manifestação do câncer de esôfago, também conhecido como adenocarcinoma, uma neoplasia maligna que teve um aumento significativo no número de casos recentemente, com ênfase em países oci-

dentais. Isso é explicado devido ao padrão alimentar nesses locais, com dietas abundantes em gorduras saturadas, acentuando os sintomas do refluxo gastroesofágico, além de que a obesidade, a qual possui maior tendência de ser diagnosticada em indivíduos com uma alimentação rica em lipídios, é uma comorbidade que favorece a manifestação dessa doença (KIM *et al.*, 2020). Sendo assim, faz-se indispensável o acompanhamento endoscópico e médico regular de indivíduos que apresentem DRGE a longo prazo, a fim de que as complicações decorrentes possam ser evitadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARTER, M.J. & SHAH, S.A. Gastrointestinal physiology. StatPearls, 2024.
- CESARIO, S. *et al.* Diagnosis of GERD in typical and atypical manifestations. *Acta Biomedica*, v. 89, p. 33, 2018. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7963.
- CHHABRA, P. & INGOLE, N. Gastroesophageal reflux disease (GERD): highlighting diagnosis, treatment, and lifestyle changes. *Cureus*, v. 14, e28563, 2022. doi: 10.7759/cureus.28563.
- CLARRETT, D.M. & HACHEM, C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Missouri Medicine*, v. 115, p. 214, 2018.
- DESAI, J.F. & MOUSTARAH, F. Esophageal stricture. StatPearls, 22 may 2023.
- FRAGA, P.L. & MARTINS, F.S.C. Doença do refluxo gastroesofágico: uma revisão de literatura. *Cadernos UniFOA*, v. 7, 2017. doi: 10.47385/cadunifoa.v7.n18.1095.
- GROULX, S. *et al.* Guideline on screening for esophageal adenocarcinoma in patients with chronic gastroesophageal reflux disease. *Canadian Medical Association Journal*, v. 192, E768, 2020. doi: 10.1503/cmaj.190814.
- GUIMARÃES, E.V. *et al.* Tratamento da doença do refluxo gastroesofágico. *Jornal de Pediatria*, v. 82, 2006. doi: 10.2223/JPED.1555.
- GUIMARÃES, I. Doença do refluxo gastroesofágico: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 15, 2022. doi: 10.25248/reamed.e10828.2022.
- GYAWALI, C.P. *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, v. 67, p. 1351, 2018. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- KIM, J.Y. *et al.* Suppression of TLR4-MyD88 signaling pathway attenuates colitis-associated colon cancer in mice. *Scientific Reports*, v. 10, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
- MARABOTTO, E. *et al.* The clinical spectrum of gastroesophageal reflux disease: facts and fictions. *Visceral Medicine*, v. 40, p. 242, 2024. doi: 10.1159/000536583..
- NASI, A. *et al.* Doença do refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 43, 2006. doi: 10.1590/S0004-28032006000400017.
- NOBRE, M. Adenocarcinoma de esôfago e doença do refluxo gastroesofágico: relação patogênica e implicações no diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, 2024. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p4742-4757.
- SAKURAI, K. *et al.* Short-term symptomatic relief in gastroesophageal reflux disease: a comparative study of esomeprazole and vonoprazan. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 64, p. 815, 2019. doi: 10.1007/s10620-018-5365-0.