Gastroenterologia
e Hepatologia
Edição VIII

Capítulo 2

COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS EM CASOS DE DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

LUIZ OTÁVIO FELIN SANTI[1]
BIANCA PIZETTA HOLZ[1]
CAROLINE BEATRIZ GOLDHART LARSSEN[1]
DANIELI VITÓRIA DA SILVA GRANDO[2]
MARAIA DOS SANTOS DA SILVA[2]
MARIA ANTÔNIA ORLANDINI[1]
YOHANNA DOS SANTOS POHLMANN[1]

1. Discente - Medicina da Universidade de Passo Fundo.
2. Discente - Medicina da Atitus Educação.

Palavras-chave:
Doença do refluxo gastroesofágico; Complicações respiratórias; Complicações respiratórias crônicas.

doi 10.59290/978-65-6029-131-7.2

INTRODUÇÃO

De acordo com a definição de Montreal, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição de sintomas e complicações que resultam do refluxo do conteúdo estomacal para o esôfago (VAKIL *et al*., 2006). O termo doença do refluxo gastroesofágico tem sido utilizado para descrever o amplo espectro de distúrbios causados pelo refluxo gastroesofágico (RGE), em que sua diferenciação é feita em função da frequência e intensidade. Logo, o tratamento bem-sucedido dos sintomas da DRGE é associado a uma melhora significativa na qualidade de vida, incluindo o aumento da vitalidade, função física e social e bem-estar emocional (CLARRETT & HACHEM, 2018).

Além dos sintomas que advém do sistema digestivo superior estarem associados à queda importante do bem-estar geral do indivíduo, nota-se que eles possuem elevada incidência e prevalência na população, tornando-se uma temática importante para o exercício da medicina baseada em evidências. A DRGE é a patologia esofágica mais comum encontrada na prática médica, na qual cerca de 12% da população é afetada no Brasil (BORTOLI *et al*., 2021). Sendo assim, fatores como sexo, variáveis antropométricas, aumento da estimativa de vida da população e características emocionais devem ser considerados, por estarem associados com o crescente aumento de casos (OLIVEIRA *et al*., 2005).

Nas últimas décadas, tem-se percebido uma forte relação entre a DRGE e as complicações respiratórias crônicas, podendo ocasionar, por exemplo, casos de bronquite crônica, pneumonia granulomatosa e fibrose pulmonar. A combinação entre a doença respiratória crônica e o refluxo gastroesofágico tem sido explicada a partir de três mecanismos: aspiração do conteúdo gástrico para a traqueia (macroaspiração), acidificação intratraqueal (microaspiração) ou por meio de um mecanismo reflexo (PIMENTA *et al*., 2016). Além disso, os principais fatores de risco para a doença são: tabagismo (sendo esse o principal), exposição a substâncias irritantes, poluição e baixa renda. O contato com essas substâncias induz um processo inflamatório, caracterizado por alterações dos bronquíolos (bronquiolite obstrutiva), dos brônquios (bronquite crônica) e do parênquima pulmonar (enfisema pulmonar) (ARAGÃO, 2022).

Posto isso, conclui-se que uma análise detalhada e atualizada dos dados existentes é determinante para organizar essas informações, buscando analisar fisiopatologia, epidemiologia, fatores de risco, quadro clínico e diagnóstico da relação entre a doença do refluxo gastroesofágico e as complicações respiratórias crônicas. Portanto, ampliar os conhecimentos acerca dessa patologia torna-se necessário para compreender de que forma ela vem se tornado cada vez mais frequente na contemporaneidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no período de maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados do Pubmed, Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), Google Acadêmico e Lilacs. Foram utilizados os descritores: “Doença do refluxo gastroesofágico”, “Complicações respiratórias da DRGE”, “Epidemiologia da DRGE”, dentre outros. Dessa busca, foram encontrados artigos e livros, os quais posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos de acesso gratuito escritos nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados no período de

2005 a 2024, que abordassem o conteúdo estudado e que respondessem a questão de pesquisa: “Qual a relação entre as complicações respiratórias crônicas e a Doença do Refluxo Gastroesofágico?”. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 22 publicações científicas que foram submetidas à leitura minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia, epidemiologia, fatores de risco, quadro clínico e diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico relacionada com as complicações respiratórias crônicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

O refluxo gastroesofágico (RGE) muitas vezes trata-se de um evento fisiológico, principalmente em lactentes (em que os mecanismos antirrefluxo ainda estão imaturos), e caracteriza-se como um refluxo de curta duração, assintomático, com raros eventos durante o sono, autolimitada e sem complicações. Difere da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), pois esta caracteriza-se por ser uma associação do refluxo com sintomas e/ou complicações (PIMENTA *et al*., 2016). Nesse sentido, há uma divisão que pode ser feita a partir da endoscopia digestiva alta: doença do refluxo não erosivo (sem erosão na mucosa esofágica) e doença do refluxo erosiva (graduada de 1 a 5 com a classificação de Los Angeles ou Savary-Miller) (ORSO & RATIN, 2015). Sua fisiopatologia pode refletir na prevalência de fatores prejudiciais (como os próprios eventos de refluxo, sua acidez e a hipersensibilidade esofágica), na desregulação dos fatores de defesa (como na depuração de ácido no esôfago e na integridade da mucosa), ou em ambos, sendo o grau de lesão da mucosa proporcional à frequência de eventos, à duração da acidificação da mucosa e à potência cáustica do fluido. Ademais, como a junção gastroesofágica (JGE) funciona como uma barreira antirrefluxo, a incompetência dessa junção é uma das principais causas de DRGE; para isto existem três mecanismos fisiopatológicos dominantes: relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (RTTEIs), esfíncter esofágico inferior hipotônico e disfunção anatômica da JGE - geralmente por hérnia hiatal (KAHRILAS, 2018).

O RTEEI é um reflexo vagal que permite que o ar escape do estômago (parte do mecanismo da eructação) e no caso da DRGE ocorre um aumento da sua frequência com refluxo ácido, ao invés de somente gás. É importante saber da diferença entre esses eventos e os relaxamentos do EEI (que são induzidos pela deglutição), pois o RTEEI ocorre sem peristalse do esôfago, logo, persiste por mais tempo (> 10 segundos) se comparado aos induzidos pela deglutição. Outro mecanismo é o refluxo por hipotonicidade do EEI, que pode ser dividido em induzido por tensão ou livre. Nesse sentido, o refluxo induzido por tensão ocorre quando a pressão do EEI é superada por um aumento abrupto da pressão intra-abdominal; já o refluxo livre é observado sem esse aumento da pressão intra-abdominal. Esse tipo de alteração afeta uma minoria dos pacientes com DRGE, visto que, para gerar os sintomas de refluxo, o EEI precisa estar bem hipotônico. Já a disfunção anatômica da junção gastroesofágica é causada por fatores que comprometem sua mecânica, que incluem: a frouxidão no anexo diafragmático do EEI, hérnia hiatal, aumento

da distensão do JGE e o aumento de pressão intra-abdominal (KAHRILAS, 2018).

A fisiopatologia associada às complicações respiratórias crônicas do DRGE se baseia em 3 mecanismos: macroaspiração (aspiração de conteúdo gástrico), microaspiração (acidificação intratraqueal) e por um mecanismo reflexo. A macroaspiração ocorre quando há entrada de conteúdo gástrico no trato respiratório, podendo causar inflamação (edema e aumento da permeabilidade vascular) e lesão direta no tecido. Suas complicações frequentes podem incluir bronquite crônica, pneumonia granulomatosa e fibrose pulmonar. Esses eventos são mais comuns em crianças com distúrbio de deglutição (PIMENTA *et al*., 2016). Quando ocorre aspiração de pequenos volumes (microaspiração), há uma acidificação intratraqueal, mas que a longo prazo pode promover uma estimulação dos quimiorreceptores e uma liberação de mediadores inflamatórios cronicamente, causando hiper-reatividade brônquica e disfunção ciliar. O mecanismo reflexo se dá a partir de uma estimulação de receptores sensoriais no esôfago em resposta ao conteúdo ácido do refluxo, provocando um reflexo vagal que pode causar broncoespasmo e broncoconstrição. Essa diminuição do calibre dos brônquios reflete numa piora de quadros asmáticos, exacerbando a obstrução da passagem de ar (HARDING, 2021).

Epidemiologia

Faz-se essencial entender a epidemiologia do refluxo gastroesofágico, da DRGE e de suas complicações tanto para possibilitar a identificação precoce destas quanto para, consequentemente, poder preveni-las a longo prazo. Outrossim, saber que a fisiopatologia é tão complexa quanto multifatorial, devido à influência de hábitos alimentares, estilo de vida, fatores genéticos e outras condições médicas, é igualmente importante (LYNCH, 2022).

Nesse contexto, a doença do refluxo gastroesofágico é uma condição em que o retorno do conteúdo gástrico para o esôfago gera incômodos e complicações. Via de regra, sua prevalência mundial é crescente, em decorrência dos fatores supracitados, afetando entre 20 e 50% da população, podendo variar entre diferentes regiões e grupos étnicos e sendo mais recorrente entre crianças, idosos e obesos. No Brasil, a prevalência chega a 48% (ROHDE & OSVALD, 2018). Para além de ser uma das principais queixas dos pacientes com distúrbios gastrointestinais, apresenta significativo impacto econômico, tendo em vista que seu pico de incidência ocorre entre os 30 e os 40 anos de idade e suas complexidades interferem diretamente nas atividades diárias desses pacientes. Também, o principal mecanismo fisiopatológico causador da doença do refluxo é a deficiência do esfíncter esofágico inferior (EEI), a qual costuma estar associada à hérnia hiatal, ocorrente em 60 a 94% dos pacientes com esofagite (uma das principais complicações da DRGE) e em apenas 15% da população normal (OLIVEIRA *et al*., 2005).

O refluxo gastroesofágico, por outro lado, não produz complicações e pode ocorrer em situações fisiológicas, como após as refeições. Assim, embora sua epidemiologia tenha muitas semelhanças à da DRGE, é inevitável que sua ocorrência seja mais significativa, principalmente em lactantes, população em que a prevalência é de até 60% (COSTA *et al*., 2021).

Em relação à doença do refluxo gastroesofágico, pode-se analisar que ela é causadora de diversos quadros respiratórios, que vão desde tosse persistente com sibilância até graves dispneias, roncos e asfixia. Nesse cenário, a asma é a principal pneumopatia relacionada à

DRGE, estando essas duas condições associadas em cerca de 50% dos pacientes. Em contrapartida, a coexistência do refluxo e da DPOC ainda não é bem esclarecida e sua prevalência oscila entre 0 e 62%, a depender da região e população analisadas. Já a pneumonia aspirativa conta como principal fator de risco a presença de refluxo gastroesofágico, que é identificado em até 80% das crianças que chegam ao atendimento médico com quadros de pneumonia por aspiração de conteúdo líquido. Ademais, outras condições como tosse crônica e bronquiectasias, embora menos comumente citadas, também têm relação incontestável com a DRGE (BARROSO, 2009).

Quadro clínico

Para a DRGE, é crucial adquirir conhecimento sobre os seus principais sintomas e métodos diagnósticos. Os sintomas primários que suscitam a suspeita de DRGE incluem, principalmente, pirose e regurgitação, podendo manifestar-se de forma isolada ou concomitante (BORTOLI *et al*., 2021). A pirose, comumente referida como azia, é uma sensação de queimação retroesternal que se estende do epigástrio à região cervical; por outro lado, a regurgitação ocorre quando o conteúdo gástrico ascende para os segmentos superiores do trato digestivo, potencialmente alcançando a cavidade oral e provocando sensações de vômito, náuseas e apresentando sabor amargo ou ácido (KATZ *et al*., 2021). Além desses sintomas primários, é possível observar dor ou desconforto torácico, disfagia, eructação, dor epigástrica, náuseas e distensão abdominal (GUIMARÃES *et al*., 2022).

É fundamental destacar que essas manifestações são inespecíficas, podendo estar associadas a outras patologias ou distúrbios, enfatizando, assim, a importância de uma história clínica minuciosa do paciente, aliada às ferramentas diagnósticas disponíveis para esta condição. Os principais diagnósticos diferenciais da DRGE englobam ruminação, acalasia, esofagite eosinofílica (EoE), hipersensibilidade ao refluxo, doença funcional, doença cardíaca ou pulmonar e hérnia hiatal (KATZ *et al*., 2021).

Adicionalmente, a DRGE pode apresentar sintomas extraesofágicos devido à proximidade anatômica do esôfago com estruturas do sistema respiratório. Esta condição propicia o contato do conteúdo gástrico com as vias aéreas, logo, o refluxo esofágico pode desencadear um reflexo vagal entre o esôfago e o pulmão/laringe, resultando em sintomas do trato respiratório. Portanto, é reconhecido que a DRGE pode desencadear complicações respiratórias, sendo a asma a principal associação. Os sintomas extraesofágicos mais comuns incluem tosse crônica, sibilância, rouquidão, pigarro frequente, desconforto ou dor na garganta, laringites, asma, fadiga vocal e distúrbios do sono. Embora essa associação seja reconhecida, afetando até 33% dos indivíduos diagnosticados, ainda há desafios consideráveis em estabelecer uma relação direta entre essas duas manifestações sintomáticas, devido à possibilidade de estarem relacionadas a outras disfunções orgânicas (GUIMARÃES *et al*., 2022).

Portanto, é imperativo que o médico conduza uma anamnese detalhada para obter uma história completa dos sintomas do paciente e utilize os recursos diagnósticos disponíveis atualmente. É essencial considerar a necessidade de excluir possíveis diagnósticos diferenciais, mesmo na presença dos principais sintomas da DRGE, pois essa condição não somente causa desconforto devido aos sintomas estabelecidos, mas também pode resultar em uma deterioração na qualidade de vida do paciente.

Fatores de risco

Dentre os fatores de risco mais comuns da doença do refluxo gastroesofágico, podem ser incluídos: sexo feminino, idade avançada, fatores genéticos, gestação, aumento da pressão intra-abdominal e presença de hérnia hiatal. Estudos revelam a maior susceptibilidade no desenvolvimento da DRGE em mulheres que fazem terapia hormonal pós-menstrual, em comparação àquelas que não utilizam dessa reposição (JACOBSON *et al*., 2008). Outras causas relevantes para o agravamento do quadro são índice de massa corporal (IMC) elevado, tabagismo, ansiedade e/ou depressão e menos atividade física. Ademais, os hábitos alimentares do indivíduo também podem contribuir para com esse distúrbio, como a acidez de determinados alimentos, a quantidade e frequência das refeições, além da relação da qualidade do sono (CLARRETT & HACHEM, 2018).

Outrossim, a ingestão de bebidas cafeinadas se configura, igualmente, como uma fonte de ameaça para o aparecimento da doença do refluxo gastroesofágico. Isso pois, pessoas que costumam consumir duas ou mais bebidas que contenham cafeína apresentam maior risco de desenvolvimento de DRGE, quando em comparação àquelas que consomem apenas uma ou nenhuma bebida cafeinada durante o dia (ALHUSSAINI *et al*., 2023). Além da ingestão de cafeína, outro fator de risco relevante para a exacerbação dos sintomas da DRGE é o uso de certos tipos de medicamentos, como anticolinérgicos, bloqueadores de canais de cálcio, antidepressivos tricíclicos, opioides, diazepam, barbitúricos, teofilina e nitratos, os quais podem induzir uma hipotensão do esfíncter esofágico inferior e acentuar o quadro da doença (KAHRILAS, 2018).

A doença do refluxo gastroesofágico erosiva (DRGE-E) assemelha-se a DRGE quanto aos seus agentes de risco, especialmente em relação à idade avançada e à presença de hérnia hiatal. Além dos fatores citados acima, devemos ressaltar o papel do tabagismo como contribuinte para a exacerbação da enfermidade, visto que o consumo de cigarro acarreta uma maior possibilidade do desenvolvimento da DRGE-E, quando comparado tabagistas com indivíduos não fumantes (KAHRILAS, 2018). A respeito das complicações respiratórias crônicas, condições associadas à DRGE, pode-se analisar que os fatores de risco mais prevalentes para a sua manifestação são o tabagismo (sendo esse o principal, que pode ser atual ou prévio), o contato com poluidores (principalmente com poeiras ocupacionais, irritantes químicos e poluição ambiental), a asma e baixa renda. A concomitância dos fatores de risco nas duas doenças expressa ainda mais a ideia de semelhança do seu quadro clínico (ARAGÃO, 2022).

Diagnóstico

A DRGE é frequentemente tratada de forma empírica, utilizando inibidores da bomba de prótons (IBP), porém, quando há uma falha no tratamento, incerteza do diagnóstico ou possíveis complicações da doença é necessária a realização de testes diagnósticos (ANG *et al*., 2020). Contudo, o teste terapêutico pode não ser suficiente para definir o diagnóstico em alguns casos dessa condição, pois os critérios variam de acordo com o exame ou teste realizado. Desse modo, o Consenso de Lyon avaliou e categorizou os exames para o rastreio da DRGE e, a partir disso, definiu quais resultados podem estabelecer, negar ou tornar o diagnóstico improvável (GYAWALI *et al*., 2018). História clínica, teste terapêutico, endoscopia, biópsia gástrica e esofágica, pHmetria, impedanciometria, manometria esofágica e "*barium swallow*" são as formas mais utili-

zadas para o diagnóstico dessa condição (HUNT *et al*., 2017).

A história clínica é feita por meio de questionários, os quais podem ser aplicados para avaliar a severidade e frequência dos sintomas, entretanto, mesmo que ela seja de grande importância, o uso dessas ferramentas não aumenta a acurácia do diagnóstico (KAHRILAS *et al*., 2013). Posto isso, o teste terapêutico com IBP é utilizado frequentemente como um auxílio para o diagnóstico da DRGE, a qual recomenda um curso de tratamento de cerca de 8 semanas; caso os episódios de refluxo sejam pouco ácidos, os pacientes podem não responder aos inibidores da bomba de prótons. Outros casos que não respondem adequadamente ao teste são as doenças funcionais do trato gastrointestinal superior, esofagite eosinofílica, acalasia da cárdia e doença cardiovascular (HUNT *et al*., 2017). Nos casos onde o tratamento com inibidores de bomba de prótons não seja eficaz, pode ser utilizada a endoscopia digestiva alta, em que a esofagite erosiva de grau C e D de Los Angeles ou Esofâgo de Barret são suficientes para o diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico, mesmo sem a presença de sintomas. Além disso, de acordo com o Consenso de Roma IV, durante o exame de endoscopia é possível colher material para biópsias, para assim descartar uma esofagite eosinofílica, além da diferenciação da doença do refluxo gastroesofágico, a qual teria pHmetria positiva de hipersensibilidade ao refluxo e pirose funcional (GYAWALI *et al*., 2018).

Já a pHmetria esofágica é uma técnica estabelecida que mede o pH no esôfago ao longo do tempo, sendo especialmente útil na detecção de refluxo ácido para proporcionar informações valiosas sobre a quantidade e a duração dos episódios de refluxo. No entanto, a impedanciometria esofágica (extensão da pHmetria) serve para capturar tanto o refluxo ácido quanto o não ácido, permitindo uma avaliação mais completa do refluxo gastroesofágico. Esta técnica é capaz de identificar eventos de refluxo mesmo na ausência de uma diminuição no pH esofágico (sendo crucial já que nem todo refluxo causa uma diminuição no pH esofágico), fornecendo, assim, uma visão mais abrangente da sua exposição. Além das formas diagnósticas anteriormente citadas, existe a manometria esofágica, que é fundamental para avaliar a função motora do esôfago e oferecer informações detalhadas sobre a pressão e a coordenação dos músculos esofágicos, bem como o funcionamento do esfíncter esofágico inferior (ANG *et al*., 2020). Esta técnica é fundamental para detectar anormalidades na motilidade esofágica, como uma hérnia de hiato ou uma disfunção do esfíncter esofágico inferior, já que podem predispor à doença do refluxo gastroesofágico (GYAWALI *et al*., 2018).

O Consenso de Lyon enfatiza a importância de utilizar essas técnicas de forma integrada para um diagnóstico completo e preciso da DRGE, o que não apenas melhora a compreensão da fisiopatologia da doença, mas também orienta o seu tratamento (GYAWALI *et al*., 2018). As diretrizes globais da Organização Mundial de Gastroenterologia sobre a doença do refluxo gastroesofágico fornecem uma perspectiva abrangente e atualizada sobre o manejo dessa condição clínica comum. Com base nessas diretrizes, é evidente que o diagnóstico da DRGE exige uma abordagem multidisciplinar individualizada para cada paciente, considerando a gravidade dos seus sintomas, as suas preferências e a presença de complicações. Ao seguir essas diretrizes, é possível melhorar significativamente os resultados clínicos e a qualidade de vida dos indivíduos afetados por essa condição (HUNT *et al*., 2017).

CONCLUSÃO

O presente capítulo teve como foco temático a correlação entre as complicações respiratórias crônicas em casos de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Nesse contexto, foram abordados: sua fisiopatologia (tanto da DRGE, quanto das complicações respiratórias), epidemiologia da doença, fatores de risco para a sua manifestação, seu quadro clínico, além dos métodos diagnósticos principais.

Dessa forma, é necessário focar em medidas preventivas, para que a incidência da doença do refluxo gastroesofágico associada aos distúrbios respiratórios diminua progressivamente, combatendo os fatores de risco modificáveis, como obesidade, consumo crônico de certos medicamentos (nitratos, antagonistas do cálcio, benzodiazepínicos), tabagismo, dentre outros motivadores (CLARRETT & HACHEM, 2018).

Destarte, espera-se que as informações contidas nessa produção textual contribuam para a maior divulgação sobre esse contexto, principalmente entre os profissionais e estudantes da área da saúde. Ressalta-se, ainda, a importância da realização de novos estudos que foquem em temáticas referentes ao quadro clínico abordado, como os mecanismos genéticos e hereditários que influenciam no aparecimento de complicações respiratórias crônicas em pacientes que sofrem com DRGE, a fim de gerar uma melhor compreensão acerca da sua patogênese.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALHUSSAINI, K.I. *et al.* Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux disease (GERD) among visitors to the health center of Imam Mohammad Ibn Saud Islamic University. Cureus, v. 15, e43936, 2023. doi: 10.7759/cureus.43936.

ANG, D. *et al.* Diagnosis of gastroesophageal reflux: an update on current and emerging modalities. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1481, p. 154, 2020. doi: 10.1111/nyas.14369.

ARAGÃO, R.F.B. Prevalência de doença do refluxo gastroesofágico em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica em ambulatório de referência de Salvador–Bahia, de 2015 a 2020. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2022.

BARROSO, J.C.P. Pneumopatias e doença de refluxo gastroesofágico. Revista Portuguesa de Pneumologia. v. 15, 2009.

BORTOLI, V.F. *et al.* Doença do refluxo gastroesofágico - uma revisão da literatura/ Doença do refluxo gastroesofágico - uma revisão da literatura. Revista Brasileira de Revisão de Saúde, v. 3, p. 14245, 2021. doi: 10.34119/bjhrv4n3-356.

CLARRETT, DM. & HACHEM, C. Gastroesophageal reflux disease (GERD). Missouri Medicine, v. 115, p. 214, 2018.

COSTA, LR. *et al*. Como diferenciar e abordar refluxo gastroesofágico fisiológico (regurgitação do lactente) e doença do refluxo gastroesofágico: uma síntese de evidências. Revista de Pediatria SOPERJ, v. 21, 2021. doi: 10.31365/issn.2595-1769.v21i1p3-8

GUIMARÃES, I.M.F. *et al*. Doença do Refluxo Gastroesofágico: revisão de literatura. Revista Eletrônica Acervo Médico, v. 15, e10828, 2022. doi: 0.25248/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.

HARDING, S.M. Gastroesophageal reflux and asthma. UpToDate, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/gastroesophageal-reflux-and-asthma. Acesso em: 12 maio 2024.

HUNT, R. *et al.* Review team: World Gastroenterology Organisation global guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. Journal of Clinical Gastroenterology, v. 51, p. 467, 2017. doi: 10.1097/MCG.0000000000000854. PMID: 28591069.

JACOBSON, B.C. *et al.* Postmenopausal hormone use and symptoms of gastroesophageal reflux. Archives of Internal Medicine, v. 168, p. 1798, 2008. doi: 10.1001/archinte.168.16.1798.

KAHRILAS, P.J. *et al*. Manejo do paciente com resposta incompleta à terapia com IBP, Melhores Práticas e Pesquisa em Gastroenterologia Clínica, v. 27, p. 401, 2013. doi: 10.1016/j.bpg.2013.06.005.

KAHRILAS, PJ. Pathophysiology of reflux esophagitis. UpToDate, feb. 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-reflux-esophagitis. Acesso em: 10 maio 2024.

KATZ, P.O. *et al*. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. American Journal of Gastroenterology, v. 117, p. 27, 2021. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.

LYNCH, K.L. Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). MSDManuals, mar. 2022. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/doen%C3%A7as-do-es%C3%B4fago-e-da-degluti%C3%A7%C3%A3o/doen%C3%A7a-do-refluxo-gastroesof%C3%A1gico-drge?query=doen%C3%A7a%20do%20refluxo%20gastroesof%C3%A1gico%20(drge). Acesso em: 14 maio 2024.

OLIVEIRA, S.S. *et al.* Prevalência e fatores associados à doença do refluxo gastroesofágico. Arquivos de Gastroenterologia, v. 42, 2005. doi: 10.1590/S0004-28032005000200010.

ORSO, I.R.B. & RATIN, A.C.F. Alterações endoscópicas mínimas na doença do refluxo não erosiva. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 28, 2015. doi: 10.1590/S0102-67202015000100006.

PIMENTA, J.R. *et al*. Refluxo gastroesofágico. Revista Médica de Minas Gerais, v. 26, p. 76, 2016. doi: 10.5935/2238-3182.20160061.

ROHDE, L. & OSVALDT, A. B., organizadores. Rotinas em cirurgia digestiva. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

VAKIL, N. *et al*. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. The American Journal of Gastroenterology, v. 101, p. 1900, 2006. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.