GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição X

Capítulo 11

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO



LETÍCIA SCORTEGAGNA[1]
GABRIELA SEQUEIRA DE CAMPOS MORAIS[1]
MARIA FERNANDA FLORES BARBOSA[1]
NAIANE LAZAROTTO[1]
EDUARDA DE DEUS BALHEJOS[1]
BIANKA MAIDANA DUTRA[1]
EDUARDA DE SOUZA PITAMIGLIO[1]
EDUARDO HUNSCHE GROSSMAN[1]
PEDRO GABRIEL THADDEU COSTA[1]

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Palavras-chave
Doença do Refluxo Gastroesofágico; Fisiopatologia; Diagnóstico.

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/978-65-6029-250-5.11

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo gástrico causa sintomas que afetam o bem-estar do paciente ou trazem complicações (VAKIL *et al.*, 2006). Sintomas comuns incluem disfagia, dor torácica, odinofagia e náuseas, além de sintomas extraesofágicos como tosse, laringite e erosão do esmalte dentário (KAHRILAS, 2008). Atualmente, um teste terapêutico com IBP é uma abordagem de primeira linha recomendada pelas diretrizes para o manejo inicial do refluxo, na ausência de sintomas de alarme (KATZ, 2013).

Além das manifestações típicas, como pirose e/ou regurgitação, as manifestações atípicas também podem ocorrer, como pigarro, laringite, rouquidão, tosse crônica e asma. A diminuição da qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela doença é significativa, pois a qualidade do sono pode ser afetada, visto que o refluxo noturno é relativamente frequente, o que causa despertares, interrompendo o sono REM e diminuindo o tempo total de sono. Além disso, essa redução da qualidade de vida causa consequências negativas no âmbito social e na produtividade laboral, com impacto financeiro resultante, em vista do custo com medicamentos, consultas médicas etc. (DOMINGUES & MORAES FILHO, 2021).

A fisiopatologia da doença envolve disfunções no esfíncter esofágico inferior, esvaziamento gástrico retardado e aumento da pressão intra-abdominal. A exposição prolongada do esôfago ao conteúdo gástrico pode levar a lesões na mucosa, como esofagite, estenoses e esôfago de Barrett, este último associado a um risco aumentado de adenocarcinoma esofágico. O diagnóstico da DRGE é primariamente clínico, baseado na presença de sintomas típicos. Exames complementares, como endoscopia digestiva alta, pHmetria esofágica de 24 horas e manometria esofágica, são indicados em casos refratários ao tratamento ou com sinais de alarme. Dessa forma, o tratamento inicial inclui modificações no estilo de vida, como perda de peso, elevação da cabeceira da cama e evitar alimentos desencadeantes. Farmacologicamente, os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são a terapia de primeira linha, eficazes na cicatrização da esofagite e alívio dos sintomas. Em casos refratários ou com complicações, opções como cirurgia antirrefluxo, como fundoplicatura de Nissen, podem ser consideradas (MARET-OUDA *et al.*, 2020).

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO, EBSCOhost, PubMed, bem como em revistas e jornais científicos nacionais e internacionais. O objetivo foi identificar estudos que abordassem a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Foram utilizados os descritores “Doença do Refluxo Gastroesofágico”, “Tratamento”, “Fisiopatologia” e “Diagnóstico”, combinados com o operador booleano AND, a fim de refinar a busca. A seleção dos artigos considerou publicações entre os anos de 2015 e 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram priorizados estudos originais e revisões sistemáticas com relevância científica, atualidade e rigor metodológico, permitindo a construção de um panorama atualizado sobre os principais aspectos da DRGE.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da DRGE

A fisiopatologia da DRGE é multifatorial e envolve alterações anatômicas e funcionais que afetam a barreira antirrefluxo natural entre o estômago e o esôfago. Assim, para tratar sobre este assunto, é imprescindível compreender o papel do esfíncter esofágico inferior (EEI) na barreira antirrefluxo. O EEI mantém uma pressão basal constante, que impede que o ácido e as enzimas digestivas do estômago subam para o esôfago, protegendo a mucosa esofágica de lesões (KATZ *et al.*, 2022).

Ele também atua com uma abertura controlada, onde relaxa temporariamente durante a deglutição para permitir que o alimento passe do esôfago para o estômago, e depois volta a se contrair para manter o fechamento, evitando a regurgitação de alimentos e sucos gástricos, principalmente em situações como inclinação, esforço físico ou posição deitada.

Ao compreender o papel do EEI é possível identificar que o principal mecanismo envolvido na DRGE é o relaxamento inadequado do mesmo. O relaxamento está presente em indivíduos saudáveis, especialmente após as refeições, mas em pacientes que têm DRGE, ele ocorre de maneira mais sequente e em um período maior, permitindo o retorno do conteúdo gástrico ao esôfago. Outro mecanismo também associado ao EEI é a hipotonia do mesmo, ou seja, uma redução da pressão basal do esfíncter que facilita ainda mais o retorno do conteúdo ao esôfago, especialmente quando o indivíduo deita ou pós-prandial (KATZ *et al.*, 2022).

A presença de hérnia hiatal (geralmente tipo I) é outro fator fisiopatológico relevante. Essa alteração anatômica desloca parte do estômago para o tórax. O deslocamento do estômago para o tórax reduz a pressão do EEI, facilitando o retorno do conteúdo gástrico ao esôfago, especialmente após as refeições e ao deitar. A hérnia também altera a posição anatômica do esfíncter, afastando-o do diafragma, o que reduz a sinergia entre o EEI e o mecanismo de compressão diafragmática, enfraquecendo assim a barreira ao refluxo. Estes pacientes geralmente também tendem a ter maior tempo de exposição esofágica ao ácido, o que aumenta o risco de complicações como esofagite erosiva e esôfago de Barrett.

Fatores externos e de estilo de vida também influenciam diretamente a fisiopatologia da DRGE. A obesidade, por exemplo, eleva a pressão intra-abdominal, facilitando o refluxo. Tabagismo, consumo de álcool e alimentos gordurosos reduzem a pressão do EEI; café e chocolate relaxam o esfíncter. Por isso, hábitos alimentares inadequados são frequentemente citados como desencadeantes ou agravantes dos sintomas. Além disso, o estresse e a ansiedade podem intensificar a percepção dos sintomas por mecanismos neurogênicos.

Contudo, a DRGE, apresenta, além dos fatores anatômicos, dietéticos e ambientais, determinantes genéticos e moleculares importantes que contribuem para predisposição, desenvolvimento e progressão da doença. A presença da doença em familiares de primeiro grau aumenta significativamente o risco, sugerindo susceptibilidade genética. Estudos com gêmeos e familiares de primeiro grau demonstram uma DRGE. Estima-se que fatores genéticos possam responder por até 31% da variabilidade dos sintomas da DRGE, influenciando a motilidade esofágica, o tônus do EEI e a resposta inflamatória do esôfago (STEIN, 2020). Ademais, a exposição repetida do esôfago ao conteúdo gástrico leva a uma resposta inflamatória local que é mediada por moléculas como Citocinas pró-inflamatórias (como IL-6, IL-8, TNF-α), que promovem a inflamação e o dano tecidual. Moléculas de

adesão celular (como ICAM-1 e VCAM-1) facilitam a migração de células inflamatórias para a mucosa esofágica e a ativação da via do NF-κB, um importante regulador de processos inflamatórios crônicos. Essa exposição repetida intensifica a inflamação e leva ao dano tecidual (KATZ *et al*., 2022). A compreensão dos aspectos genéticos e moleculares da DRGE tem ampliado a visão sobre a doença, que reforça a importância de uma abordagem individualizada, que considere não apenas os fatores mecânicos, mas também os componentes biológicos e comportamentais, visando um diagnóstico mais preciso e eficaz da DRGE.

Manifestações clínicas e diagnóstico diferencial

No caso do paciente em questão, o diagnóstico prévio de linfoma difuso de grandes células B contribuiu para a definição da conduta clínica, uma vez que a principal hipótese era a de recaída cutânea precoce da doença, ocorrendo um ano após o término do tratamento proposto inicialmente. Assim, foi indicada a realização de tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT), com identificação de lesão com hipermetabolismo glicolítico em sítios cutâneo e ósseo.

A DRGE pode se manifestar por uma variedade de sintomas, que vão além da queimação retroesternal. Os sintomas típicos incluem pirose e regurgitação ácida, sendo considerados os principais indicadores clínicos da doença, especialmente na ausência de sinais de alarme (KATZ *et al*., 2022). Além desses, muitos pacientes apresentam sintomas extraesofágicos, como tosse crônica, rouquidão, pigarro persistente, laringite, asma de difícil controle, dor torácica não cardíaca e erosões dentárias, que estão associados ao contato repetido do conteúdo gástrico com as vias aéreas superiores (FASS *et al.*, 2021). Por apresentarem manifestações clínicas diversas e, por vezes, inespecíficas, é essencial que o diagnóstico diferencial da DRGE considere outras condições. Entre elas estão a esofagite eosinofílica, que cursa com disfagia e requer biópsia para confirmação, os distúrbios motores do esôfago, como acalasia e espasmo esofágico difuso, diagnosticados por manometria esofágica, e os quadros de refluxo funcional e hipersensibilidade esofágica, em que há sintomas sem alterações estruturais ou resposta a IBPs (STEIN, 2020; KATZ *et al.*, 2022).

Além disso, é indispensável excluir causas cardiovasculares em casos de dor torácica e considerar outras hipóteses, como dispepsia funcional, gastrite, distúrbios de ansiedade e condições respiratórias crônicas, especialmente quando os sintomas não respondem ao tratamento padrão (MARET-OUDA *et al.*, 2020). O reconhecimento clínico adequado da DRGE, aliado à exclusão de outras causas possíveis, permite uma abordagem terapêutica mais eficaz e individualizada.

Diagnóstico da DRGE

O diagnóstico da DRGE constitui etapa crucial no delineamento terapêutico e na prevenção de complicações, tais como esofagite erosiva, estenoses pépticas, esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago (MARET-OUDA *et al.*, 2020). A apresentação clínica típica inclui pirose e regurgitação, embora manifestações atípicas ou extraesofágicas, como tosse crônica, disfonia e dor torácica não cardíaca, também sejam frequentemente observadas (FASS *et al.*, 2021).

Conforme as diretrizes do American College of Gastroenterology (KATZ *et al*., 2022), em pacientes com sintomas típicos e ausência de sinais de alarme, recomenda-se a realização de teste terapêutico com inibidores da bomba de

prótons (IBPs) por período mínimo de oito semanas, visando tanto alívio sintomático quanto inferência diagnóstica. Na presença de sinais de alarme, como disfagia, perda ponderal, anemia ferropriva ou evidências de sangramento digestivo, a endoscopia digestiva alta está indicada como método diagnóstico inicial, permitindo a identificação direta de alterações estruturais, tais como esofagite, úlceras, esôfago de Barrett e lesões neoplásicas (FASS *et al*., 2021; KATZ *et al.*, 2022). A esofagite é graduada segundo a Classificação de Los Angeles, sendo os graus C e D considerados altamente específicos para DRGE (FASS *et al.*, 2021).

Na ausência de alterações endoscópicas e persistência dos sintomas, a pHmetria esofágica de 24 horas, com ou sem impedanciometria multicanal, é indicada. Este exame constitui o padrão-ouro para quantificação da exposição esofágica ao ácido, sendo particularmente útil em casos de sintomas atípicos ou na avaliação pré-operatória. Os critérios de Lyon definem como patológica uma exposição ácida esofágica superior a 6% do tempo total de monitorização (FASS *et al*., 2021; KENDRICK & KOTHARI, 2023).

A manometria esofágica de alta resolução não possui valor diagnóstico direto para DRGE, mas é fundamental para a avaliação da motilidade esofágica e para a adequada localização do esfíncter esofágico inferior, especialmente no contexto de planejamento cirúrgico. Também permite a exclusão de transtornos motores primários do esôfago (KATZ *et al.*, 2022).

A abordagem diagnóstica da DRGE deve ser individualizada, integrando achados clínicos, resposta terapêutica e dados objetivos provenientes de exames complementares. A correta definição fenotípica é essencial para a estratificação de risco, direcionamento terapêutico e prevenção de desfechos adversos associados à progressão da doença (MARET-OUDA *et al.*, 2020; KATZ *et al*., 2022).

Tratamento farmacológico, não farmacológico, cirúrgico e endoscópico da DRGE

O tratamento da DRGE envolve uma combinação de estratégias que incluem intervenções não farmacológicas, farmacológicas, cirúrgicas e endoscópicas. A escolha da abordagem terapêutica é guiada conforme a gravidade dos sintomas, presença de complicações e características individuais de cada paciente (KATZ, *et al*., 2022; FASS *et al*., 2021). Modificações no estilo de vida são consideradas a base para pacientes com DRGE e sintomas leves ou um complemento a outras modalidades terapêuticas em pacientes com sintomas moderados a graves. A perda de peso para pacientes com sobrepeso e obesidade tem papel crucial no manejo. A obesidade, especialmente central, exerce um aumento da pressão abdominal favorecendo relaxamento do esfíncter e hérnias de hiato. Redução de 10% do peso corporal resulta em melhora significativa dos sintomas e otimiza a eficácia dos IBPs. Recomenda-se também elevação da cabeceira da cama juntamente com a orientação de evitar comer pelo menos 3 horas que antecedem o sono, reduz o refluxo durante o sono, oferecendo um alívio significativo para os pacientes. Outras orientações incluem cessamento do álcool e tabagismo e evitar alimentos e bebidas que potencialmente desencadeiam sintomas, como café, chocolate e alimentos gordurosos (KENDRICK & KOTHARI, 2023; KATZ *et al.*, 2022; MARET-OUDA *et al.*, 2020).

A fundação do tratamento farmacológico da DRGE é centralizada em medicamentos que visam neutralizar ou reduzir o ácido gástrico com intuito de aliviar sintomas e cicatrizar a esofagite erosiva. Os inibidores da bomba de prótons

(IBPs) são os medicamentos de escolha para tratamento, inibem irreversivelmente a enzima hidrogênio-potássio ATPase nas células parietais do estômago, reduzindo a acidez do conteúdo gástrico. A American Gastroenterological Association recomenda a administração de IBPs de dose padrão, administrados uma vez ao dia, preferencialmente pela manhã, 30 a 60 minutos antes da refeição por um período de 4 semanas em pacientes com sintomas típicos de DRGE e um período de tratamento de 8 semanas para a cura da esofagite erosiva verificada por endoscopia, seguido de tentativa de interrupção ou redução das doses. Se os sintomas persistirem, indica-se pHmetria com impedância para diferenciar DRGE de síndrome funcional (KATZ *et al*., 2022; MARET-OUDA *et al.*, 2020). A resposta terapêutica positiva ao regime pode servir como avaliação diagnóstica em muitos casos (KENDRICK & KOTHARI, 2023). Exemplos dessa classe, incluem omeprazol, esomeprazol, lansoprazol e pantoprazol. Estudos comparativos demonstram que, quando administrados em doses equivalentes, esses fármacos apresentam eficácia semelhante, indicando que estes podem ser usados de forma intercambiável, desde que a dose seja ajustada adequadamente (MARET-OUDA *et al*., 2020). Em relação à segurança, a terapia prolongada de IBPs tem sido associada a muitos eventos adversos, como doença renal, demência, infarto do miocárdio, fraturas ósseas, deficiências de micronutrientes, infecção por Clostridium difficile, entre outros. No entanto, a extensão da causalidade ainda precisa ser esclarecida, evidências disponíveis limitadas (KENDRICK & KOTHARI, 2023; FASS *et al*., 2021). A terapia adjuvante ou alternativa para DRGE inclui antagonistas do receptor de histamina-2 (H2RA), agonista GABA-B (baclofeno) e procinéticos. Os H2RA podem ser usados em adição aos IBPs à noite, indicados em pacientes com sintomas noturnos recorrentes. O baclofeno pode ser recomendado para reduzir os relaxamentos transitórios do EEI, porém, apresentam uso limitado devido aos efeitos neurológicos e gastrointestinais adversos. Os procinéticos, como metoclopramida, por sua vez, têm o potencial de auxiliar na depuração esofágica, acelerando o esvaziamento gástrico, contudo, não são recomendados rotineiramente, devido à escassez de dados sobre sua eficácia. Por fim, os bloqueadores competitivos do potássio (PCABs), exemplo vonoprazan, tem mostrado eficácia promissora, com início de ação rápido e efeito duradouro, apesar do uso restrito fora do Japão (KENDRICK & KOTHARI, 2023; KATZ *et al.*, 2022).

A terapia cirúrgica é indicada em pacientes que apresentam sintomas refratário à terapia medicamentosa. Tanto a Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) e a ACG recomendam tratamento cirúrgico em pacientes com DRGE crônica ou refratária confirmada (KENDRICK & KOTHARI, 2023).

Nesses casos, a fundoplicatura laparoscópica é considerada padrão-ouro, sobretudo de Nissen. A fundoplicatura de Nissen consiste no envolvimento de 360 graus do fundo gástrico em torno do esôfago distal, com intuito de reforçar a barreira antirrefluxo, aumentando a pressão do EEI. Trata-se de um procedimento altamente eficaz no controle dos sintomas e na redução da exposição ácida esofágica, com taxas de sucesso maiores que 90%. Apesar das altas taxas de sucesso, efeitos colaterais incluem disfagia, dificuldade para eructar e inchaço abdominal, opções de fundoplicatura parcial (Toupet ou Dor) podem ser optadas para redução de tais adversidades (KENDRICK & KOTHARI, 2023; KATZ *et al*., 2022; MARET-OUDA *et al*., 2020).

Entre as opções cirúrgicas emergentes, destaca-se o sistema LINX, técnica minimamente invasiva que consiste na implantação laparoscópica de um pequeno anel de esferas magnéticas de titânio ao redor do EEI, que reforça a contração tônica do esfíncter, prevenindo o refluxo, sem comprometer o peristaltismo fisiológico. Outra técnica é a do *bypass* gástrico em Y de Roux, que é indicado especialmente para pacientes com obesidade mórbida associada à DRGE, pois promove perda ponderal significativa e melhora de comorbidades metabólicas (KENDRICK & KOTHARI, 2023; KATZ *et al*., 2022; MARET-OUDA *et al.*, 2020; FASS *et al*., 2021).

O tratamento endoscópico para DRGE é uma alternativa minimamente invasiva, oferecendo opções promissoras como o procedimento Stretta e a fundoplicatura endoscópica (TIF – Transoral Incisionless Fundoplication).

O Stretta baseia-se na aplicação controlada de radiofrequência na junção esofagogástrica, promovendo o remodelamento da musculatura do esfíncter esofágico inferior. A TIF, realizada com o dispositivo EsophyX®, permite a reconstrução de uma válvula antirrefluxo por via transoral, sem necessidade de incisões externas. Apesar dos avanços e benefícios na redução de sintomas e diminuição do uso de IBPs, essas técnicas ainda carecem de dados robustos de longo prazo que permitam comparações diretas com a cirurgia convencional, limitando sua ampla adoção (KENDRICK & KOTHARI, 2023; KATZ *et al*., 2022; MARET-OUDA *et al*., 2020).

Complicações da DRGE

A DRGE está associada a diversas mudanças patofisiológicas relacionadas aos mecanismos de defesa esofágicos. Diversas complicações, principalmente em manifestações noturnas da doença, podem envolver mudanças no epitélio esofágico, resultando em esofagites erosivas, hemorragias, estenose esofágica, ulcerações e até mesmo a evolução para esôfago de Barrett, motivo pelo qual pesquisas acerca da origem de adenocarcinomas esofágicos em pacientes com esôfago de Barrett foram realizadas para avaliar a relação dessa patologia com a DRGE.

O diagnóstico do esôfago de Barrett consiste na realização de endoscopia após o paciente apresentar sintomas clássicos da DRGE, como queimação retroesternal após refeições, tosse e disfagia persistente, sendo necessário o tratamento com ablação por radiofrequência ou ressecção da mucosa esofágica em casos persistentes dessa patologia, que segue sendo associada principalmente ao tabagismo e à obesidade central associada ao consumo excessivo de doces, chocolates e gorduras, ainda que fatores genéticos possam ser determinantes para o desenvolvimento dessa condição (FASS *et al.*, 2021).

Outras condições associadas à DRGE, como asma, erosões dentárias e laringite, podem ocorrer pelo refluxo de conteúdo proveniente do suco gástrico, situação comum em indivíduos com essa patologia. As erosões dentárias ocorrem por conta do suco gástrico danificando o esmalte dentário, gradualmente, cada vez que o conteúdo proveniente do refluxo entra em contato com a arcada dentária. Pacientes que apresentam disfagia e estenose esofágica por conta da DRGE também podem estar propensos a ocorrência de uma condição chamada de pneumonia de aspiração, caracterizada pela infecção do pulmão por conteúdos alimentares ou líquidos que penetram a cavidade pulmonar em vez de seguirem o trajeto correto através do esôfago. Sintomas comuns que concomitante envolvem tanto a DRGE quanto a pneumonia de aspiração são tosse, dispneia e dor retroesternal (FASS *et al.*, 2021). Pacientes diagnosticados com

DRGE também apresentaram desordens psicológicas, sendo relatada uma piora na qualidade de vida por diversos indivíduos com essa condição, no que diz respeito à felicidade e bem-estar. Tendo isso em vista, as complicações da DRGE envolvem aspectos tanto psicológicos quanto dos diversos sistemas de nosso organismo, sendo necessária a identificação correta dessa patologia, juntamente do tratamento adequado necessário para cada condição resultante dessa doença.

CONCLUSÃO

A DRGE é uma doença muito prevalente e com tendência de aumento no mundo todo, refletindo seu impacto crescente na saúde pública (FASS *et al*., 2021). Sua fisiopatologia envolve diversos fatores, como alterações na barreira antirrefluxo, presença do "bolsão ácido", relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior, comprometimento da motilidade esofágica e falhas nos mecanismos de limpeza ácida (FASS *et al.,* 2021).

O diagnóstico clínico é frequentemente baseado na resposta ao tratamento empírico com IBPs, mas a confirmação pode requerer exames como endoscopia, pHmetria e impedânciopHmetria, sobretudo nos casos refratários (FASS *et al.,* 2021). A caracterização fenotípica da DRGE, como doença do refluxo não erosiva (NERD), esofagite erosiva e esôfago de Barrett, também é fundamental para direcionar o tratamento adequado.

Em relação ao manejo terapêutico, a abordagem inicial deve combinar modificações no estilo de vida e terapia medicamentosa, principalmente com IBPs. Casos refratários exigem estratégias personalizadas que podem incluir otimização do uso de IBPs, uso de agentes complementares, como alginato ou baclofeno, e até intervenções cirúrgicas ou endoscópicas (FASS *et al*., 2021).

Portanto, é essencial reconhecer que a DRGE é uma condição crônica com manifestações diversas, incluindo sintomas extraesofágicos como tosse crônica, laringite e distúrbios do sono e que, muitas vezes, se sobrepõe a distúrbios funcionais, como dispepsia funcional e hipersensibilidade esofágica (FASS *et al*., 2021). Assim, o tratamento deve ser centrado no paciente, com acompanhamento contínuo e estratégias integradas que visem não apenas o controle sintomático, mas também a prevenção de complicações a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DOMINGUES, G. & MORAES FILHO, J.P.P. Doença do refluxo gastroesofágico: uma abordagem prática. Arquivos de Gastroenterologia, v. 58, p. 407, 2021. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-94.

FASS, R. *et al.* Gastro-oesophageal reflux disease. Nature Reviews Disease Primers, v. 7, 2021. doi: 10.1038/s41572-021-00287-w.

FASS, R. *et al*. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease: where next? Alimentary Pharmacology & Therapeutics, v. 54, p. 716, 2021. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02531.x.

KAHRILAS, P.J. Clinical practice: gastroesophageal reflux disease. New England Journal of Medicine, v. 359, 2008. doi: 10.1056/NEJMcp0804684.

KATZ, P.O. *et al*. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. The American Journal of Gastroenterology, v. 117, p. 27, 2022. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.

KENDRICK, M.L. & KOTHARI, S.N. Surgical management of gastroesophageal reflux disease. Surgical Clinics of North America, v. 103, p. 15, 2023.

MARET-OUDA, J. *et al*. Gastroesophageal reflux disease: a review. JAMA, v. 324, p. 2536, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.21271.

STEIN, E.M. GERD for the nongastroenterologist: new approaches to an old disease. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1482, p. 50, 2020. doi: 10.1111/nyas.14398.

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