



Doença do Refluxo Gastroesofágico: revisão de literatura

Gastroesophageal Reflux Disease: literature review

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico: revisión de la literatura

Isabella Moreno Ferreira Guimarães¹, Lucas Souto Gonçalves Corrêa¹, Adriana Rodrigues Ferraz¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE). **Revisão bibliográfica:** A DRGE é uma das condições gastrointestinais mais prevalentes, caracterizada pelo refluxo do conteúdo do estômago para o esôfago com incidência no Brasil variando de 12% a 20%. Obesidade, aumento da idade, história familiar de doença do refluxo e consumo crônico de certos medicamentos (nitratos, antagonistas do cálcio, benzodiazepínicos), tabagismo, ansiedade/depressão e menor atividade física são fatores de risco para DRGE. Os principais sintomas da DRGE são pirose e regurgitação, podendo apresentar outros sintomas como dor ou desconforto no peito, disfagia, eructação, dor epigástrica, náusea e distensão abdominal. Além disso, os pacientes podem apresentar sintomas extraesofágicos como tosse, rouquidão, pigarro, dor ou queimação na garganta e distúrbios do sono. **Considerações finais:** A DRGE é um problema clínico extremamente comum com morbidade significativa, principalmente nos países ocidentais como o Brasil. Seus sintomas típicos são regurgitação e pirose, causam redução na qualidade de vida. Nesse sentido, o reconhecimento precoce dos sintomas é essencial para prevenir as complicações da DRGE como esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago. Mudanças comportamentais e avanços na supressão ácida continuam sendo parte integrante do seu tratamento.

Palavras-chave: Doença do refluxo gastroesofágico, Gastroenterologia, Inibidores da bomba de prótons.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). **Bibliographic review:** GERD is one of the most prevalent gastrointestinal conditions, characterized by reflux of stomach contents into the esophagus, with an incidence in Brazil ranging from 12% to 20%. Obesity, increasing age, family history of reflux disease and chronic consumption of certain medications (nitrates, calcium antagonists, benzodiazepines), smoking, anxiety/depression, and less physical activity are risk factors for GERD. The main symptoms of GERD are heartburn and regurgitation, and other symptoms such as chest pain or discomfort, dysphagia, belching, epigastric pain, nausea, and abdominal distension may be present. In addition, patients may experience extraesophageal symptoms such as coughing, hoarseness, throat clearing, pain or burning in

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

the throat, and sleep disturbances. **Final considerations:** GERD is an extremely common clinical problem with significant morbidity, especially in western countries such as Brazil. Its typical symptoms are regurgitation and heartburn, causing a reduction in quality of life. In this sense, early recognition of symptoms is essential to prevent GERD complications such as Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Behavioral changes and advances in acid suppression remain an integral part of your treatment.

Key words: Gastroesophageal reflux, Gastroenterology, Proton pump inhibitors.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE). **Revisión bibliográfica:** La ERGE es una de las afecciones gastrointestinales más prevalentes, caracterizada por el reflujo del contenido del estómago hacia el esófago, con una incidencia en Brasil que varía del 12% al 20%. La obesidad, la edad avanzada, los antecedentes familiares de enfermedad por reflujo y el consumo crónico de ciertos medicamentos (nitratos, antagonistas del calcio, benzodiazepinas), el tabaquismo, la ansiedad/depresión y la menor actividad física son factores de riesgo para la ERGE. Los principales síntomas de la ERGE son la acidez estomacal y la regurgitación, y pueden presentarse otros síntomas como dolor o malestar torácico, disfagia, eructos, dolor epigástrico, náuseas y distensión abdominal. Además, los pacientes pueden experimentar síntomas extraesofágicos como tos, ronquera, carraspeo, dolor o ardor de garganta y trastornos del sueño. **Consideraciones finales:** La ERGE es un problema clínico extremadamente común con una morbilidad significativa, especialmente en países occidentales como Brasil. Sus síntomas típicos son la regurgitación y la acidez estomacal, provocando una merma en la calidad de vida. En este sentido, el reconocimiento temprano de los síntomas es fundamental para prevenir complicaciones por ERGE como el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago. Los cambios de comportamiento y los avances en la supresión de ácido siguen siendo una parte integral de su tratamiento.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico, Gastroenterología, Inhibidores de la bomba de protones.

INTRODUÇÃO

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma condição caracterizada pelo reflujo do conteúdo do estômago para o esôfago. Os sintomas típicos incluem pirose (uma sensação de queimação retroesternal) e/ou regurgitação (percepção do fluxo de reflujo do conteúdo do estômago na boca ou hipofaringe). A condição também pode apresentar sintomas extra-esofágicos ou atípicos, incluindo tosse crônica, laringite, asma e erosões dentárias (EUSEBI LH, et al., 2018; DELSHAD SD, et al., 2020).

Dados epidemiológicos recentes indicam que a incidência global da doença está aumentando. De acordo com as estimativas atuais, quase 30% da população global sofre de sintomas de DRGE pelo menos uma vez por semana (JURKIEWICZ D, et al., 2021). É o distúrbio gastrointestinal mais comum, levando a um gasto global de 15 a US\$ 20 bilhões por ano (KRONER PT, et al., 2021).

A DRGE tem como fatores de risco tabagismo, obesidade, etilismo, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), fatores sociais, doenças psicossomáticas e fatores genéticos. Também há correlação entre DRGE e etnia, infecção por *Helicobacter pylori*, sexo, idade e estilo de vida. No geral, a taxa de prevalência de DRGE é relativamente alta nos países ocidentais desenvolvidos e baixa na Ásia. Além disso, a gravidade da doença na Ásia é relativamente mais leve do que nos países ocidentais (ZHENG Z, et al., 2021).

A DRGE pode levar a complicações, incluindo esofágicas (esofagite, esôfago de Barrett, estenoses esofágicas ou adenocarcinoma esofágico) ou extraesofágicas (exacerbações da asma, laringite crônica, hipersalivação). A prevalência de complicações associadas à DRGE é de 18% a 25% para esofagite, 7% a 23% para estenose esofágica e 7,2% para esôfago de Barrett (KRONER PT, et al., 2021).

Um aspecto muito importante da doença é a redução da qualidade de vida dos indivíduos afetados. Por exemplo, a qualidade de sono dos indivíduos afetados pode ser comprometida, pois refluxo noturno é

relativamente frequente, causando despertares, interrupções do sono e o encurtamento do tempo de sono do indivíduo. Além da saúde como um todo, a redução da qualidade da vida tem consequências negativas nas atividades sociais e laborais produtividade, com o consequente impacto financeiro (absenteísmo, custo de medicamentos, consultas médicas, perda de horas de trabalho, entre outros) (DOMINGUES G e MORAES-FILHO JPP, 2021).

A DRGE é uma doença que afeta a qualidade de vida e cujo tratamento requer recursos médicos substanciais. Nesse contexto, é essencial o conhecimento acerca da doença a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento adequado de maneira precoce evitando, assim, complicações. O objetivo do estudo foi analisar as características da Doença do Refluxo Gastroesofágico.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A doença do refluxo gastroesofágico é caracterizada por um fluxo retrógrado crônico do conteúdo gástrico para o esôfago ou estruturas próximas (orofaringe e/ou trato respiratório). Pode causar uma variedade de manifestações clínicas tanto esofágicas como extra-esofágicas, como pirose, regurgitação ácida, tosse crônica, asma de difícil controle, com ou sem evidência de lesão tecidual (ZATERKA S, et al., 2019).

A DRGE é uma das condições gastrointestinais mais prevalentes. A prevalência de DRGE é alta nos países ocidentais e varia de 13% a 20% nos EUA e de 9,8% a 18% na Europa. Consiste no segundo diagnóstico líder em ambulatório dentro do grupo de distúrbios gastrointestinais nos Estados Unidos, representando mais de 7 milhões de visitas a unidades de saúde em 2010 (as visitas ao Departamento de Emergência foram responsáveis por 550.000 delas). Um estudo realizado no Brasil identificou uma prevalência de DRGE de aproximadamente 12% a 20% na população urbana brasileira (ZATERKA S, et al., 2019; DOMINGUES G e MORAES-FILHO JPP, 2021; SAVARINO V, et al., 2021).

Fisiopatologia e fatores de risco

A DRGE é uma condição crônica recidivante que ocorre quando o refluxo gástrico do estômago, composto por ácido, pepsina, conteúdo duodenal e enzimas pancreáticas, induz sintomas incômodos e/ou complicações nos pacientes (CHENG J e OUWEHAND AC, 2020). O processo pelo qual o refluxo gastroesofágico causa DRGE consiste em uma sequência de eventos que envolvem a junção esofagogástrica e corpo esofágico, bem como mecanismos de regulação da sensibilidade visceral mediada pelos órgãos centrais e periféricos do sistema nervoso. O desequilíbrio entre fatores protetores e agressivos é responsável pelo desenvolvimento da DRGE (DOMINGUES G e MORAES-FILHO JPP, 2021).

Os principais fatores de proteção são o esfíncter esofágico inferior (LES), a saliva, o peristaltismo e o ângulo de passagem do esôfago através do hiato (ângulo de Hiss). Os fatores agressivos são representado pelo relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior, hipotensão do EEI, pH gástrico aumentado, aumento da distensibilidade do esfíncter esofágico inferior, depuração esofágica prolongada, velocidade de esvaziamento gástrico e hérnia de hiato deslizante, desenvolvimento de bolsa de ácido devido à má mistura de ácido com quimo no estômago proximal e aumento da distensibilidade da junção gastroesofágica (YOUNG A, et al., 2020; DOMINGUES G e MORAES-FILHO JPP, 2021).

Obesidade, aumento da idade, história familiar de doença do refluxo e consumo crônico de certos medicamentos (nitratos, antagonistas do cálcio, benzodiazepínicos), tabagismo, ansiedade/depressão e menor atividade física no trabalho. Os hábitos alimentares também podem contribuir para a DRGE, incluindo a acidez dos alimentos, assim como o tamanho e o horário das refeições, principalmente no que diz respeito ao sono. A atividade física recreativa parece ser protetora, exceto quando realizada pós-prandial (SAVARINO V, et al., 2021; CLARRETT DM e HACHEM C, 2018).

Quadro clínico

Os sintomas típicos que levam ao diagnóstico de DRGE são regurgitação e pirose. Estes sintomas podem piorar com o decúbito, especialmente após as refeições (YOUNG A, et al., 2020). A disfagia pode ser um

sintoma de DRGE não complicada, mas sua presença justifica um exame mais intensivo e uma possível intervenção, pois pode ser causada por estenoses, anéis, malignidade ou dismotilidade esofágica (YOUNG A, et al., 2020; IWAKIRI K, et al., 2022).

A dor torácica é outro sintoma frequentemente associado à DRGE, mas uma causa cardíaca deve descartada antes que a DRGE seja considerada (SAKURAI K, et al., 2019). Outros sintomas da DRGE incluem dispepsia, náusea, distensão abdominal, dor de garganta, sensação de globus e dor epigástrica (DOMINGUES G e MORAES-FILHO JPP, 2021).

Sintomas ou sinais extra-esofágicos com associação estabelecida com DRGE com base em estudos populacionais são tosse crônica, rouquidão, asma e erosões dentárias (SAVARINO V, et al., 2021). Pacientes DRGE têm uma alta prevalência de sintomas das vias aéreas, incluindo tosse crônica, sibilos, rouquidão, pigarro frequente, desconforto ou dor na garganta e fadiga vocal. A tosse crônica, definida como tosse por mais de 8 semanas, é aceita como um sintoma extra-esofágico da DRGE e afeta cerca de 9% a 33% dos indivíduos europeus e norte-americanos com DRGE (LI X, et al., 2019).

Há uma série de fatores que devem ser considerados. Primeiramente, o contato direto do conteúdo duodenal e gástrico com a via aérea é claramente importante e estudos mostraram que o reflexo vagal esofagopulmonar/laríngeo induzido pela presença de refluxo no esôfago pode contribuir para os sintomas respiratórios. Além disso, pacientes com distúrbios obstrutivos crônicos das vias aéreas e/ou tosse crônica geralmente têm um aumento associado da pressão intra-abdominal e, conseqüentemente, uma maior incidência de hérnia hiatal, uma ligação conhecida com o refluxo (TUSTUMI F, et al., 2021).

Diagnóstico

O diagnóstico de DRGE é normalmente feito pela combinação de sintomas clínicos, resposta à supressão ácida, bem como testes objetivos com endoscopia digestiva alta e pHmetria esofágica (CESARIO S, et al., 2018). A DRGE pode ser diagnosticada com base nos sintomas, como a ocorrência de pirose 2 ou mais dias por semana, embora os sintomas possam ser menos frequentes se forem incômodos e tiverem efeitos adversos no bem-estar (RICHTER JE e RUBENSTEIN JH, 2018).

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). 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 de peso e sangramento (CESARIO S, et al., 2018; GYAWALI CP, et al., 2018).

Quando os sintomas putativos da DRGE não respondem à terapia empírica com IBP, a endoscopia digestiva alta (EGD) 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. Existem limitações com o uso da endoscopia digestiva alta no diagnóstico da DRGE. A doença do refluxo erosivo (DRE) ocorre em uma minoria de pacientes com DRGE (<30%), enquanto a maioria deles está incluída no fenótipo da doença do refluxo não erosiva (NERD), caracterizada por sintomas típicos de refluxo, principalmente pirose, sem qualquer lesão da mucosa esofágica visível na endoscopia digestiva alta (SAKURAI K, et al., 2019; CESARIO S, et al., 2018; GYAWALI CP, et al., 2018).

Pacientes com sintomas atípicos de DRGE geralmente têm uma 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 S, et al., 2018; GROULX S, et al., 2020).

A pHmetria de 24 h permite monitorar a presença de ácido no esôfago registrada ao longo de 24 horas por meio de um cateter de pH transnasal posicionado próximo ao esôfago inferior. Quando há a passagem do conteúdo gástrico ácido para o esôfago durante o refluxo, ocorre diminuição do pH esofágico. O teste é considerado positivo se o pH cair abaixo de 4 por um período superior a 5 segundos. O traçado de um paciente é analisado e os resultados são expressos usando seis componentes padrão. Destes 6 parâmetros foi calculado um escore de pH chamado DeMeester Score, que é uma medida global da exposição ácida esofágica. Uma pontuação DeMeester > 14,72 indica refluxo (GYAWALI CP, et al., 2018; CESARIO S, et al., 2018).

Complicações da DRGE

As complicações da DRGE são representadas principalmente pela lesão da mucosa, sendo as mais comuns a esofagite de refluxo, estenoses, esôfago de Barrett e adenocarcinoma (SAVARINO V, et al., 2021). A doença do refluxo gastroesofágico está associada a uma probabilidade 5 a 7 vezes maior de desenvolver adenocarcinoma esofágico e 60% dos pacientes com câncer relatam história de DRGE. O esôfago de Barrett é uma adaptação metaplásica das células esofágicas em que a mucosa do tipo intestinal substitui a mucosa escamosa normal. Cerca de 15% dos pacientes com DRGE desenvolvem esôfago de Barret (SAVARINO V, et al., 2021; GROULX S, et al., 2020).

A história natural do adenocarcinoma de esôfago segue uma progressão sequencial, de DRGE para esôfago de Barrett para displasia de baixo e alto grau. O risco de desenvolver adenocarcinoma esofágico do esôfago de Barrett aumenta de 0,3% ao ano sem displasia para 0,5% com displasia de baixo grau e 6% com displasia de alto grau (GROULX S, et al., 2020).

Além disso, a DRGE é uma condição que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes em praticamente todos os aspectos, prejudicando o bem-estar e a vitalidade física e mental, perturbando a esfera emocional, afetando o funcionamento social e geral, levando a afastamentos e gerando custos significativos (JURKIEWICZ D, et al., 2021).

Tratamento

Modificações no estilo de vida, como perda de peso, mudanças na dieta e práticas na hora das refeições, continuam sendo a abordagem inicial preferida para o manejo da DRGE, seguidas de terapia farmacológica para aqueles que falham nas medidas conservadoras. As modificações do estilo de vida que comprovadamente desempenham um papel no manejo da DRGE incluem perda de peso, evitar refeições próximas à hora de dormir, elevação da cabeceira da cama e evitar hábitos ou alimentos tóxicos que possam exacerbar os sintomas. Estas devem continuar sendo a primeira linha de terapia (KRONER PT, et al., 2021; RICHTER JE e RUBENSTEIN JH, 2018).

As mudanças nutricionais e de estilo de vida podem se concentrar em modificações na dieta, como reduzir o tamanho da porção por refeição, consumir alimentos com baixo teor de gordura e proteína, evitar fatores desencadeantes da dieta e do estilo de vida (por exemplo, nicotina, cafeína e álcool) e alérgenos (por exemplo, laticínios e glúten). Além de elevar a cabeceira do leito, os pacientes devem evitar comer pelo menos 3 horas antes do horário de dormir e a posição de decúbito certo durante o sono. Além disso, os pacientes devem melhorar sua higiene do sono, porque o sono reduz o refluxo gastroesofágico ao suprimir os relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (SANDHU DS e FASS R, 2018; KRONER PT, et al., 2021; CHENG J e OUWEHAND AC, 2020).

Em pacientes que continuam a ter sintomas incômodos relacionados à DRGE, apesar das modificações no estilo de vida, a terapia farmacológica. A terapia médica inclui antiácidos, antagonistas do receptor de histamina 2 (H2RAs), IBPs, e procinéticos (SANDHU DS e FASS R, 2018; PARK CH e LEE SK, 2019). A terapia medicamentosa para a DRGE visa a redução dos sintomas e a minimização dos danos à mucosa do refluxo ácido. Embora a supressão ácida seja bem-sucedida no tratamento da DRGE, não parece haver uma relação clara entre a gravidade da DRGE e os níveis elevados de ácido gástrico (CLARRETT DM e HACHEM C, 2018).

Os principais medicamentos supressores de ácido incluem bloqueadores H₂ e inibidores da bomba de prótons. Os bloqueadores H₂ diminuem a secreção de ácido gástrico inibindo a estimulação da histamina da célula parietal. Os inibidores da bomba de prótons trabalham para diminuir a quantidade de ácido secretado pelas células parietais no lúmen gástrico. Os bloqueadores H₂ demonstraram ter algum benefício sintomático acima do placebo, mas em indivíduos sem contraindicação, os IBPs são a terapia mais eficaz. Não há papel claro para agentes procinéticos, como a metoclopramida, no tratamento da DRGE (CLARRETT DM e HACHEM C, 2018; SARARU ER, et al., 2021).

Os inibidores da bomba de prótons são a classe mais potente de medicamentos antiácidos, porque se ligam à H⁺ K⁺ ATP-ase, que é a etapa final da produção de ácido pela célula parietal gástrica (SAVARINO V, et al., 2021). Eles são administrados uma ou duas vezes ao dia e são mais eficazes se tomados 30 a 60 minutos antes das refeições. Recentemente, tem havido um aumento na preocupação de que os IBPs contribuam para o desenvolvimento de fraturas ósseas, deficiências eletrolíticas, infecções e insuficiência renal. Dado o risco teórico de efeito colateral da terapia com IBP, a dose mais baixa necessária para manutenção deve ser usada e tentativas periódicas de desmame devem ser tentadas (CLARRETT DM e HACHEM C, 2018).

Em pacientes com DRGE refratários à dosagem de IBP duas vezes ao dia, há algumas evidências que mostram que a adição de um bloqueador H₂ noturno pode ser benéfica (KRONER PT, et al., 2021; CHENG J e OUWEHAND AC, 2020).

Embora o alívio sintomático e a cura aguda das lesões esofágicas possam ser alcançados pelo tratamento de curto prazo com IBPs, 50-80% dos pacientes apresentam recaída dentro de 6 meses a 1 ano após o término da terapia efetiva. As recaídas repetidas não apenas levam a uma pior qualidade de vida relacionada à saúde, mas também aumentam o risco de desenvolver complicações. Portanto, o tratamento de manutenção contínua a longo prazo com medicamentos seguros e toleráveis é necessário para alguns pacientes com DRGE (MIWA H, et al., 2019).

O bloqueador de ácido competitivo de potássio (P-CAB) é uma classe de drogas que bloqueia competitivamente o sítio de ligação de potássio de H⁺, K⁺-adenosina trifosfato (ATP)ase, com modo de ação distinto dos IBPs. Entre eles, o Vonoprazan tem várias vantagens sobre os inibidores convencionais da bomba de prótons, incluindo rápido início de ação, longa duração da supressão ácida, menos variações interindividuais em termos de supressão ácida e influência dietética mínima em sua ação. Além disso, as taxas de recorrência relatadas na terapia de manutenção com 10 ou 20 mg de vonoprazan foram numericamente menores do que as relatadas para a terapia de manutenção com doses regulares de IBPs (SUGANO K, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DRGE é um problema clínico extremamente comum com morbidade significativa, principalmente nos países ocidentais como o Brasil. Seus sintomas típicos são regurgitação e pirose, causam redução na qualidade de vida. Nesse sentido, o reconhecimento precoce dos sintomas é essencial para instituir a terapêutica adequada, prevenindo, assim, as complicações da DRGE como esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago. Mudanças comportamentais e avanços na supressão ácida continuam sendo parte integrante do seu tratamento.

REFERÊNCIAS

1. CESARIO S, et al. Diagnosis of GERD in typical and atypical manifestations. *Acta Biomed*, 2018; 89(8): 33-39.
2. CHENG J, OUWEHAND AC. Gastroesophageal Reflux Disease and Probiotics: A Systematic Review. *Nutrients*, 2020; 12(1):132.
3. CLARRETT DM, HACHEM C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*, 2018; 115(3): 214-218.
4. DELSHAD SD, et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology*, 2020; 158(5): 1250-1261.

5. DOMINGUES G, MORAES-FILHO JPP. Gastroesophageal Reflux Disease: A Practical Approach. *Arq. Gastroenterol*, 2021; 58(4):525-533.
6. EUSEBI LH, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*, 2018; 67(3): 430-440.
7. GYAWALI CP, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, 2018; 67(7): 1351-1362.
8. GROULX S, et al. Guideline on screening for esophageal adenocarcinoma in patients with chronic gastroesophageal reflux disease. *CMAJ*, 2020; 192(27): 768-777.
9. IWAKIRI K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol*, 2022; 57(4): 267-285.
10. JURKIEWICZ D, et al. Gastroesophageal reflux disease - from the point of view of a gastroenterologist, otolaryngologist and surgeon. *Otolaryngol Pol*, 2021; 75(2): 42-50.
11. KRONER PT, et al. The Medical Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Narrative Review. *J Prim Care Community Health*, 2021; 12: 215013272111046736.
12. LI X, et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: A possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. *Neurogastroenterol Motil*, 2019; 31(12): e13707.
13. MIWA H, et al. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol*, 2019; 54(8): 718-729.
14. PARK CH, LEE SK. Gastroesophageal Reflux Disease. *Korean J Gastroenterol*, 2019; 73(2): 70-76.
15. SAKURAI K, et al. Short-Term Symptomatic Relief in Gastroesophageal Reflux Disease: A Comparative Study of Esomeprazole and Vonoprazan. *Dig Dis Sci*, 2019; 64(3): 815-822.
16. SANDHU DS, FASS R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver*, 2018; 12(1): 7-16.
17. SARARU ER, et al. Advances in the diagnosis of GERD. *Rom J Intern Med*, 2021; 59(1):3-9.
18. SAVARINO V, et al. Pharmacological Management of Gastro-Esophageal Reflux Disease: An Update of the State-of-the-Art. *Drug Des Devel Ther*, 2021; 15: 1609-1621.
19. SUGANO K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. *Therap Adv Gastroenterol*, 2018; 11: 1756283X17745776.
20. RICHTER JE, RUBENSTEIN JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 2018; 154(2): 267-276.
21. TUSTUMI F, et al. Anti-reflux surgery for controlling respiratory symptoms of gastro-esophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*, 2021; 44(1): 2-10.
22. YOUNG A, et al. GERD: A practical approach. *Cleve Clin J Med*, 2020; 87(4): 223-230.
23. ZATERKA S, et al. Historical Perspective of Gastroesophageal Reflux Disease Clinical Treatment. *Arq Gastroenterol*, 2019; 56(2): 202-208.
24. ZHENG Z, et al. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci*, 2021; 17(15): 4154-4164.