

REFLUXO GASTROESOFÁGICO (RGE), FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE) E SUAS PECULIARIDADES NA PEDIATRIA

GASTROESOPHAGEAL REFLUX (GER), PATHOPHYSIOLOGY IN THE
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD), AS WELL AS THEIR
PECULIARITIES IN THE PEDIATRICS

EDUARDO JOSÉ FRANCA MELO¹, RITA DE CÁSSIA PEREIRA FRANCA^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da UNIDOMPEDRO; 2. Gastroenterologista Pediátrica e Professora do curso de Medicina da UNIME-Ba.

* Rua Senta Púa, número 303, apto. 106 bloco B Ondina, Salvador, Bahia, Brasil CEP 40.170.180. francarita24@gmail.com

Recebido em 20/06/2023. Aceito para publicação em 05/07/2023

RESUMO

Introdução: O refluxo gastroesofágico é a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago com ou sem regurgitação sendo um evento fisiológico, porém quando produz sintomas importantes que requerem uso de medicações ou quando ocorrem complicações caracteriza a DRGE. Para que isso ocorra é necessário haver um desequilíbrio entre os mecanismos de defesa do esôfago e os mecanismos de agressão. **Objetivo:** Revisar na literatura os mecanismos anátomofisiológicos do RGE e fisiopatológicos da DRGE e suas peculiaridades na faixa etária pediátrica. **Métodos:** A revisão da literatura foi realizada através da busca nas bases de dados PubMed, Lilacs, Scielo e UpToDate, envolvendo trabalhos publicados preferencialmente nos últimos cinco anos, além de outras literaturas relevantes sobre o tema. **Conclusão:** Avanços no conhecimento da fisiopatologia da DRGE têm contribuído bastante na condução terapêutica desta patologia. Contudo, ainda existem lacunas acerca destes mecanismos que podem vir a contribuir com melhor controle das recidivas e dos sintomas dos pacientes classificados como Doença do Refluxo Gastroesofágico Não Erosiva (NERD). Talvez investir mais em estudos voltados para o fator de crescimento epidérmico (EGF) ou para uma depuração esofágica eficaz e mantida correlacionando com uma possível redução das recidivas a despeito dos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior.

PALAVRAS-CHAVE: Refluxo Gastroesofágico; Pediatria; Fisiopatologia.

ABSTRACT

Introduction: Gastroesophageal reflux (GER) is the passage of gastric content into the esophagus with or without regurgitation and is considered a physiological event. However, when it produces significant symptoms that require medication or when complications occur, it characterizes gastroesophageal reflux disease (GERD). For this to happen, there needs to be an imbalance between the esophageal defense mechanisms and the aggressive mechanisms. **Objective:** To review in the literature the anatomic-physiological mechanisms of GER and the pathophysiology

of GERD, as well as their peculiarities in the pediatric age group. **Methods:** The literature review was performed by searching the PubMed, Lilacs, Scielo databases and UpToDate, focusing on studies published preferably in the last five years, in addition to other relevant literature on the subject. **Conclusion:** Advances in the understanding of the pathophysiology of GERD have greatly contributed to the therapeutic management of this condition. However, there are still gaps in our knowledge of these mechanisms that could potentially contribute to better control of recurrences and symptoms in patients classified as Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease (NERD). Perhaps investing more in studies focused on epidermal growth factor (EGF) or on effective and sustained esophageal clearance, correlating with a possible reduction in recurrences despite transient relaxations of the lower esophageal sphincter.

KEYWORDS: Gastroesophageal Reflux; Pediatrics; Pathophysiology

1. INTRODUÇÃO

O Refluxo gastroesofágico (RGE) é a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago com ou sem regurgitação e/ou vômito. Ele se constitui num evento fisiológico, porém quando produz sintomas importantes que requerem uso de medicação e/ou quando ocorrem complicações passa a caracterizar a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)¹.

Em condições fisiológicas o esôfago, estômago e duodeno são vias de mão única para o trânsito do restante do tubo digestivo de modo que quando uma onda peristáltica de deglutição desce pelo esôfago ocorre um relaxamento receptivo do esfíncter esofágico inferior para permitir a passagem do bolo alimentar para o estômago, seguido de posterior relaxamento do estômago e duodeno^{2,3,4}. Por outro lado, é normal ocorrer breves episódios de refluxo gastroesofágico, porém a mucosa esofágica não é capaz de resistir às secreções digestivas por muito tempo, isto porque o suco gástrico é um material potencialmente lesivo, caustico, capaz de lesar as camadas da mucosa do esôfago^{5,6,7,8}.

Diversos estudos voltados para uma melhor compreensão da fisiopatologia da DRGE têm ampliado os conhecimentos acerca deste tema nos últimos anos, com avanços significativos na terapêutica. Assim, este estudo tem o objetivo de, por meio da revisão de literatura, envolvendo os aspectos anátomofisiológicos do refluxo, fisiopatológicos da doença e as peculiaridades na faixa etária pediátrica, suscitar possíveis lacunas que porventura ainda existam neste aspecto.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica realizada na literatura, envolvendo trabalhos publicados preferencialmente nos últimos cinco anos, além de outras literaturas relevantes sobre o tema. Os artigos foram obtidos nas bases de dados: SciELO – Scientific Electronic Library Online (<http://www.scielo.org>), PubMed (<http://ncbi.nlm.nih.gov>), LILACS- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, UpToDate e MEDLINE – Literatura Internacional em Ciências da Saúde.

Os descritores utilizados foram: Refluxo Gastroesofágico, Fisiopatologia, Pediatria, Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), Hipersensibilidade Esofágica.

3. DESENVOLVIMENTO e DISCUSSÃO

O esôfago apresenta mecanismos anátomofisiológicos de defesa que atuam no sentido de limitar o grau de refluxo, minimizar os riscos de lesão do epitélio e auxiliam na depuração desse material refluído. Estes se apresentam em três níveis, quais sejam^{5,6,7,8}:

1ª Linha – Mecanismos de barreira antirrefluxo

A primeira linha de defesa são os mecanismos de barreira antirrefluxo, como a constrição tônica do esfíncter esofágico inferior (EEI), a roseta gástrica, o esôfago abdominal, o pilar direito do diafragma ou diafragma crural extrínseco, o ligamento frenoesofágico e o ângulo de His.

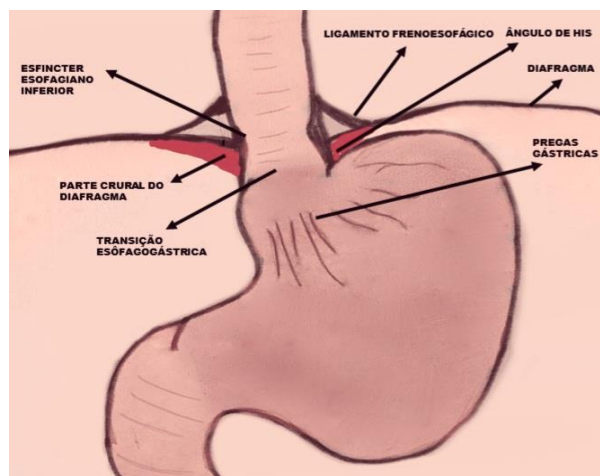


Figura 1. Mecanismos de barreira antirrefluxo

A figura 1 representa os mecanismos de barreira

antirrefluxo e suas relações com o EEI.

2ª Linha – Mecanismos de depuração esofágica

Como segunda linha de defesa entram os mecanismos de depuração esofágica com a finalidade de reduzir a duração do contato do epitélio com o conteúdo refluído, quais sejam a gravidade e o peristaltismo atuando para remover o conteúdo do esôfago, enquanto a saliva e as secreções das glândulas submucosas da porção terminal do esôfago contribuem com a neutralização do ácido.

3ª Linha – Mecanismos de resistência local

Na terceira linha de defesa entra a resistência da mucosa esofágica, cuja ação é fundamental quando o tempo de contato com o ácido é prolongado. Estes mecanismos operam nos compartimentos:

1. **Pré-epitelial** (lado luminal) - representado pela pequena produção de muco do esôfago e principalmente pela saliva alcalina que contém agentes de proteção como a Prostaglandina E2 (PGE2) e o Fator de Crescimento Epidérmico (EGF). O ácido e a pepsina agem no lado luminal da mucosa e fatores protetores como o EGF apresentam um papel importante, operando como parte da defesa pré-epitelial, sendo fundamental na manutenção da integridade da mucosa esofágica. As prostaglandinas E2 e o óxido nítrico têm ação protetora da integridade da mucosa esofágica em baixas concentrações e prejudicial quando em altas concentrações.
2. **Epitelial** - consiste em impedir a entrada dos íons H^+ através das junções firmes, e uma vez dentro das células tamponar estes íons, expelir para o fluido intersticial para serem neutralizados e removidos para a circulação, além disso a reparação celular, também, desempenha papel protetor nesta etapa, a qual é representada pela reposição e regeneração:
 - Reposição** é um processo rápido (30-60 min.) que requer a migração de células viáveis adjacentes àquelas lesionadas.
 - Regeneração** é um processo mais lento, requer multiplicação celular e pode levar dias a semanas.

Os receptores EGF estão localizados na região basolateral e luminal das células da mucosa esofágica e desempenham um papel importante na rápida regeneração do epitélio através da alta atividade mitótica da sua zona proliferativa.
3. **Pós-epitelial** - é representado pelo **fluxo sanguíneo** proveniente dos capilares por remover os ácidos e o CO_2 , e o bicarbonato por promover o tamponamento intercelular do H^+ e favorecer a reparação celular.

Fisiopatologia

A exposição esofágica ao conteúdo refluído é o determinante primário para o desenvolvimento e a gravidade da doença. Desse modo, para que se desenvolva a DRGE é necessário que ocorra um desequilíbrio entre os mecanismos de agressão e os de defesa da mucosa esofágica com aumento da exposição desta ao suco gástrico ou uma redução do limiar do epitélio esofágico para a lesão e percepção dos sintomas. Este equilíbrio entre exposição ao refluxo, resistência epitelial e sensibilidade visceral pode ser alterado por fatores genéticos, hormonais, anatômicos e neurogênicos, assim como hábitos alimentares e o tabagismo^{9,10}.

Roseta gástrica: é formada por pregas concêntricas da mucosa gástrica na transição entre o esôfago e o estômago que ao se contraírem ajudam na contenção do conteúdo gástrico, atuando como uma barreira para o refluxo do conteúdo gástrico.⁹

Pilares diafragmáticos: direito e esquerdo, são fibras musculares tendinosas em suas inserções e o hiato esofágico é uma formação do pilar direito, de modo que quando o diafragma contrai suas fibras exercem pressão externa sobre o esfíncter esofágico inferior, aumentando a pressão intraluminal e impedindo o refluxo. Durante os relaxamentos transitórios do EEI, a pressão esofágica é superada pela intragástrica e ocorre concomitante relaxamento dos pilares diafragmáticos, assim como no decúbito lateral direito, favorecendo o refluxo^{5,10,11,12,13}.

Esfíncter esofágico inferior: é uma área de musculatura lisa circular, tonicamente contraída para gerar uma zona de alta pressão, localizada na porção distal do esôfago, funcionando como uma barreira para equilibrar o gradiente de pressão gastroesofágico através da junção esofagogástrica. O tônus deste esfíncter já está bem desenvolvido ao nascimento, mesmo em recém-nascidos prematuros^{9, 10,12,14}.

Os relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior constituem o mecanismo mais frequentemente encontrado nos eventos de RGE, tanto em adultos como em crianças, sendo o mecanismo predominante do RGE em recém-nascidos prematuros e naqueles com doença pulmonar. Estes relaxamentos ocorrem independentemente da deglutição, não são acompanhados por peristaltismo e sim por inibição diafragmática, e costumam ser mais prolongados do que os relaxamentos do EEI relacionados com a deglutição⁵.

Quando ocorre o estiramento da parede gástrica ou ainda quando há alongamento do fundo gástrico desencadeia um reflexo neural vagossimpático, onde o óxido nítrico é o neurotransmissor pós-ganglionar, com ativação de mecanorreceptores da mucosa gástrica promovendo relaxamento da musculatura circular e consequentemente do fundo gástrico, resultando nos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico

inferior. Igualmente, quanto maior o volume secretor gástrico e a osmolaridade intragástrica, maior frequência dos relaxamentos transitórios, fator que contribui para os episódios de RGE no lactente pequeno, uma vez que recebem uma dieta predominantemente líquida e necessitam de aporte calórico maior. Desse modo, a distensão gástrica, o decúbito lateral direito, o esvaziamento gástrico lento, a posição sentada, alimentos gordurosos, chocolate, café, álcool, tabagismo, hormônios (progesterona, colecistoquinina, calcitonina, glucagon, óxido nítrico e as prostaglandinas E 1 e 2) são alguns fatores que favorecem o relaxamento do esfíncter esofágico inferior.^{5, 9, 14, 15, 16}

Ligamento frenoesofágico: é constituído pela fâscia diafragmática e conecta o esôfago ao diafragma, permitindo uma certa movimentação do esôfago durante a deglutição e a ventilação, porém esta é limitada de modo a impedir que o esôfago abdominal passe para a cavidade torácica e o esfíncter esofágico inferior seja submetido à pressão negativa intratorácica.^{9,12,17}. A frouxidão deste ligamento predispõe à formação de hernia de hiato e a probabilidade de desenvolver a DRGE é diretamente relacionada com o tamanho da hérnia, contudo a gravidade da esofagite correlaciona-se com a presença de hernia e o seu tamanho. Isto porque o esôfago abdominal é encurtado ou ausente nestes pacientes e a região do esfíncter esofágico inferior fica localizada na região torácica sob pressão negativa, permitindo que o conteúdo gástrico retorne para o esôfago. No primeiro ano de vida o esôfago intra-abdominal é fisiologicamente mais curto o que contribui para o aumento da incidência de regurgitação nesta faixa etária⁵.

Ângulo de His: é uma angulação formada entre o esôfago abdominal e o fundo gástrico, a qual habitualmente é aguda, exceto em lactentes jovens que ele é obtuso. Assim, o volume do conteúdo gástrico aumenta a pressão sobre esôfago abdominal por compressão extrínseca promovida pela distensão do fundo gástrico, além disso a pressão intra-abdominal é naturalmente mais alta do que a intratorácica. A função do ângulo agudo é comparável a uma válvula. Diferente do decúbito lateral esquerdo ou da postura ereta, no decúbito lateral direito ocorre modificação deste ângulo de modo que a junção esofagogástrica fica submersa e a exposição esofágica ao conteúdo ácido é maior⁵.

Depuração esofágica: é influenciada ao menos por três fatores: as ondas peristálticas esofágicas, a gravidade e a saliva. Um retardo ou lentificação na depuração do conteúdo ácido do esôfago é o principal mecanismo envolvido na esofagite, especialmente quando há motilidade ineficaz ou um retardo na depuração esofágica, como ocorre no decúbito lateral direito, favorecendo o desenvolvimento da DRGE. Os sintomas são amenizados quando os pacientes são movidos para uma posição ereta, permitindo que a

gravidade esvazie o esôfago, a qual é complementada pelo peristaltismo secundário do esôfago decorrente de contrações que são estimuladas pela distensão do mesmo. Em recém-nascidos prematuros, a motilidade esofágica pode ainda estar imatura, além disso, a predominância na posição horizontal, são fatores que favorecem a regurgitação e lentificam a depuração esofágica nos lactentes pequenos, contribuindo para a maior frequência de regurgitações nesta faixa etária. De modo que, a disfunção esofágica é um importante contribuinte para a gravidade da esofagite, embora não seja patognomônica da DRGE^{5, 9, 15, 17}.

Outro componente importante que pode comprometer a depuração do material refluído é a hérnia de hiato, a qual está associada a refluxo durante a deglutição, contornando a função de esvaziamento pelo peristaltismo¹⁰.

A saliva contém bicarbonato, o seu pH varia de neutro a alcalino, e a sua deglutição contribui para a neutralização do ácido refluído e retorno do mesmo para o estômago. As glândulas submucosas esofágicas estão distribuídas irregularmente, contêm apenas células mucosas e são mais encontradas próximo aos esfíncteres esofagianos superior e inferior. A secreção destas glândulas lubrifica o bolo alimentar na sua passagem pela faringe e, também, auxilia na neutralização do ácido refluído^{5,10,16}.

Recém-nascidos prematuros apresentam um esvaziamento gástrico mais lento em comparação com aqueles a termo. Este retardo no esvaziamento gástrico pode proporcionar maior volume de líquido disponível para refluxo. No entanto, ainda não existem dados que mostrem a comparação entre o atraso no esvaziamento gástrico de prematuros com RGE sintomático com aqueles assintomáticos.¹⁷

Resistência local e sensibilidade aos episódios de RGE: A resistência da mucosa ao efeito nocivo do material refluído (ácido, pepsina, quimotripsina, bile, etc.) é diferente de pessoa para pessoa e é geneticamente determinado⁵.

Pacientes com níveis baixos de EGF salivar apresentam maior predisposição a danos esofágicos graves se desenvolverem refluxo gastroesofágico e constituem um grupo de risco elevado para o desenvolvimento do esôfago de Barrett. Um aumento na taxa de secreção salivar de EGF durante a estimulação mastigatória sugere seu potencial benefício terapêutico no tratamento de pacientes com mucosa esofágica danificada⁶.

As junções intercelulares não são impermeáveis e nem igualmente permeáveis a todos os íons, contudo são mais permeáveis a cátions do que ânions. No entanto, quando íon H⁺ penetra na mucosa pode alterar a permeabilidade seletiva. A modificação da permeabilidade da mucosa permite que os agentes nocivos como ácido, pepsina, sais biliares, entre outros penetrem na camada submucosa, camada mais profunda, estimulando as células epiteliais a secretarem quimiocinas, incluindo Interleucina 8 e Interleucina 1β com migração de células inflamatórias e lesão da

mucosa. O processo inflamatório local estimula a liberação de mediadores químicos, como prostaglandinas e óxido nítrico, entre outros, com sensibilização dos nociceptores resultando em hiperalgesia com sensação dolorosa intensa, mesmo com estímulos não nocivos e na ausência de lesão. O contato da mucosa esofágica com o ácido provoca irritação, disfunção e inflamação local das terminações nervosas vagais, levando a comprometimento do esfíncter esofágico inferior e piloespasmos com consequente dismotilidade. Além disso, o óxido nítrico retarda o esvaziamento gástrico. Estes fatores favorecem a um ciclo vicioso com mais episódios de refluxo^{5,6,10,18,19}. A «bolsa de ácido», um evento fisiológico que se inicia 15 minutos após as refeições, se constitui numa camada de suco gástrico sobrenadante que se forma acima do bolo alimentar e logo abaixo da junção esofagogástrica em condições pós-prandiais normais, em alguns estudos, também, tem sido envolvida na patogênese da DRGE, sobretudo em situações de dismotilidade, embora o refluxo ácido residual tenha uma incidência baixa nos pacientes em terapia com inibidor de bomba de próton (IBP) duas vezes ao dia^{10, 20, 21}.

Mecanismos centrais e periféricos podem aumentar a transmissão dos estímulos atuando na patogênese da hipersensibilidade esofágica. Os mecanismos centrais são os processos que aumentam a sensibilidade entre os neurônios do corno dorsal da medula espinhal e os centros superiores envolvidos no processamento de sinais recebidos do esôfago. Isso pode ocorrer por amplificação dos sinais de entrada e por diminuição da atividade das vias antinociceptivas descendentes com perda de ações analgésicas. As vias antinociceptivas são influenciadas por mecanismos centrais como o estresse, a ansiedade, traços de personalidade e privação do sono. Por outro lado, as terminações nervosas presentes na camada submucosa, responsáveis pela sensibilidade ao conteúdo gástrico refluído, constituem os mecanismos periféricos. Este aumento da sensibilidade esofágica tem sido apontado como um fator que contribui para a diminuição da resposta terapêutica à supressão ácida em pacientes com doença do refluxo não erosiva (NERD). Contudo, pacientes com esôfago de Barrett e azia funcional (exposição ácida normal sem correlação com sintomas) apresentam menor sensibilidade à perfusão ácida esofágica¹⁰.

Manifestações extraesofágicas e a DRGE:

Existe a evidência de manifestações extraesofágicas em pacientes com DRGE, inclusive na ausência de sintomas esofágicos aparentes ou achado de lesão esofágica. Estes sintomas atípicos ou manifestações extra esofágicas incluem laringite, faringite, asma, tosse e erosões dentárias¹⁰.

Várias teorias tentam explicar esta relação, no entanto existem duas teorias que são mais aceitas: a teoria do refluxo e a teoria reflexa. A teoria do refluxo refere-se ao refluxo retrógrado direto do estômago para o esôfago e posterior microaspiração do conteúdo

gástrico levando a danos ao ouvido, nariz e garganta (refluxo laringofaríngeo) ou para o epitélio respiratório, promovendo lesão direta sobre o tecido pulmonar com inflamação crônica, prejuízo da troca gasosa e obstrução das vias aéreas devido a broncoconstricção. Já a teoria reflexa propõe um mecanismo indireto, a qual parte do princípio que o esôfago e as vias aéreas compartilham da mesma origem embrionária e inervação autonômica através do vago, de modo que o refluxo no esôfago distal estimula reflexo vago-vagal, levando a alterações na função e complicações em segmentos extraesofágicos (broncoconstricção, tosse e reatividade brônquica ou alteração da sensibilidade das vias aéreas superiores)^{5,10,22}.

É notório que a fisiopatologia da DRGE envolve múltiplos fatores, no entanto é a perda do equilíbrio entre os fatores de proteção do esôfago e os de agressão da mucosa esofágica que irá determinar o desenvolvimento da doença. Neste aspecto, é claro a importância de cada um dos mecanismos de defesa da mucosa à exposição do conteúdo refluído.

A maioria dos estudos apontam o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior como principal fator para o desencadeamento da DRGE. No entanto, sabe-se que os RTEIs podem não ser o principal fator em determinados indivíduos e sim a falha de um outro mecanismo de defesa como alterações anatômicas, uma deficiência salivar ou de EGF, distúrbios da motilidade, uma maior sensibilidade visceral ou ainda um aumento dos fatores agressores como dietéticos e comportamentais ou uma “bolsa de ácido” mais agressiva.

4. CONCLUSÃO

A evidência de múltiplos fatores na gênese da DRGE reforça a necessidade de uma compreensão mais profunda desses mecanismos fisiopatológicos para uma terapêutica mais acertada e individualizada. É fato que, os avanços neste conhecimento têm contribuído sobremaneira para uma terapêutica mais eficaz. Contudo, muitas questões ainda precisam ser respondidas acerca destes mecanismos em relação à resposta clínica, assim como na redução de recidivas da doença e no controle dos sintomas em pacientes classificados como doença do refluxo não erosiva (NERD). Talvez investir mais em estudos voltados para o fator de crescimento epidérmico (EGF) ou para uma depuração esofágica eficaz e mantida correlacionando com uma possível redução das recidivas a despeito dos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, *et al*. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* Mar 2018; 66(3):516-54.
- [2] HALL, J E. Princípios Gerais da Motilidade Gastrointestinal. In: HALL, J E. Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Health Sciences, 2021.
- [3] Barrett K E, Raybould H E. Fisiologia Gastrointestinal In: Koepfen, Bruce M., and Bruce A. Stanton. Berne y Levy. Fisiologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Health Sciences, 2018.
- [4] Junqueira JCF. Doença do refluxo gastroesofágico: epidemiologia, fisiopatologia e manifestações clínicas. - *Revista de Pediatria SOPERJ*. Abril 2007; 8(1 supl 1):1-11.
- [5] Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of Gastroesophageal Reflux and Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Ago 2002; 35:119-36.
- [6] Marcinkiewicz M, Grabowska SZ and Czyżewska E. Role of Epidermal Growth Factor (EGF) in Oesophageal Mucosal Integrity. *Current Medical Research and Opinion*. Jan 1998; 14(3):145-53.
- [7] Orlando, R. C. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010; 24(6):873-82.
- [8] Menezes, MA; Herbella, FAM. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg*. 2017; 41: 1666-71.
- [9] Ferreira CT, Carvalho E. Doença do Refluxo Gastroesofágico. In:Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. *Gastroenterologia e Nutrição em pediatria*. 1ª ed. Barueri: Manole, 2012.
- [10] Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. Jan 2018; 154(2):277-88.
- [11] Nobre, R. A. Medida da espessura e ecogenicidade do ramo direito do diafragma crural em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico. Tese de Doutorado. Ceará: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará; 2014.
- [12] Norton, RC.; Penna, FJ. Refluxo gastroesofágico. *Jornal de pediatria*. 2000; 76 (2):218-24.
- [13] Moore, K L, Dalley, A F and Agur, A M. Abdomen. In: Moore, K L, Dalley, A F and Agur, A M. *Moore anatomia orientada para a clínica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2014.
- [14] Orenstein SR, Izadnia F and Khan S. Gastroesophageal Reflux Disease In Children. *Gastroenterology Clinics of North America*. Dez 1999; 28(4):947-69.
- [15] Argyrou, A, Legaki, E, Koutserimpas, C, *et al*. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World journal of clinical cases*. Aug 2018; 6(8):176-82.
- [16] Mikami, DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Surgical Clinics*. 2015; 95(3):515-25.
- [17] Martin R, Hibbs AM. Gastroesophageal reflux in premature infants. In: UpToDate [Acesso 17 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/gastroesophageal-reflux-in-premature-infants>
- [18] Souza RF, Huo X, Mittal V, *et al*. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology*. 2009; 137(5):1776-84.
- [19] Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido nítrico: revisão. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2002; 17:417-23.

- [20] Romãozinho JM. “Bolsa de ácido” e suas implicações na patogenia e na terapêutica farmacológica da doença do refluxo gastroesofágico. *Jornal Português de Gastroenterologia*. 2014; 21(1):3-4.
- [21] Fass R, Talley NJ, Grover S. Approach to refractory gastroesophageal reflux disease in adults. In *UpToDate*. [Acesso 17 jun 2023]. Disponível em: <https://medilib.ir/uptodate/show/2239>
- [22] Naik RD, Vaezi, MF. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2015; 9(7):969-82.