

# Doença do Refluxo Gastroesofágico

## Gastroesophageal reflux disease

**Luiz J. Abrahão Junior**

Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFRJ  
Membro Titular da FBG e SOBED  
Presidente da Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva e Neurogastroenterologia

Correspondência

**Luiz J. Abrahão Junior**  
Rua Visconde de Pirajá, 550/sala 1103 - Ipanema  
Rio de Janeiro – RJ CEP: 22410-002  
E-mail: ljabrahao@gmail.com

### RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), considerada uma das afecções mais prevalentes em todo o mundo, compromete de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. Suas manifestações clínicas incluem pirose e regurgitação (sintomas típicos) e sintomas atípicos como dor torácica, tosse, manifestações otorrinolaringológicas (rouquidão, pigarro, laringite) e asma, dentre outras. Do ponto de vista endoscópico, é classificada em não erosiva, erosiva e complicada, quando ocorre ulceração, estenose ou metaplasia intestinal (esôfago de Barrett). O principal mecanismo fisiopatológico é o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (EEI), e a presença de hérnia hiatal pode agravar a doença. O principal método diagnóstico é a endoscopia digestiva alta, sendo necessário em alguns casos duvidosos o emprego da esofagomanometria e pHmetria esofágica de 24 horas. O tratamento baseia-se em medidas comportamentais e em anti-secretores, sendo estes últimos representados pelos inibidores da bomba de prótons e, mais recentemente, os bloqueadores da bomba de potássio. Em raros casos a cirurgia antirrefluxo está indicada.

**Palavras-chave:** doença do refluxo gastroesofágico, esofagite.

### ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD), considered one of the most prevalent conditions worldwide, significantly impair the quality of life. Its clinical manifestations include heartburn and regurgitation (typical symptoms) and atypical symptoms such as chest pain, cough, otorhinolaryngological manifestations (hoarseness, throat clearing, laryngitis) and asthma, among others. From an endoscopic point of view, it is classified as non-erosive, erosive and complicated, when ulceration, stenosis or intestinal metaplasia occurs (Barrett's esophagus). The main pathophysiological mechanism is transient relaxation of the lower esophageal sphincter (LES) and the presence of hiatal hernia may aggravate the disease. The main diagnostic method is upper gastrointestinal endoscopy, and in some doubtful cases it is necessary to use esophageal manometry and 24h esophageal pH-metry. Treatment is based on behavioral and antisecretory measures, the latter being represented by proton pump inhibitors and, more recently, potassium pump blockers. In rare cases, anti-reflux surgery is indicated.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, esophagitis.

### INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), considerada uma das afecções mais prevalentes em todo o mundo, compromete de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. Estima-se que a doença afete cerca de 12% da população brasileira,<sup>(1)</sup> representando significativo problema de saúde pública visto o elevado custo em exames complementares e medicamentos.

Trata-se de uma afecção crônica que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo gástrico causa sintomas incomodativos ou complicações, sendo sintomas incomodativos aqueles definidos pelos pacientes.<sup>(2)</sup>

Suas manifestações clínicas incluem a pirose e regurgitação (sintomas típicos) e sintomas atípicos como dor torácica, tosse, manifestações otorrinolaringológicas (rouquidão, pigarro, laringite) e asma, dentre outras.

Do ponto de vista endoscópico classifica-se a DRGE em não erosiva, erosiva e complicada, quando ocorre ulceração, estenose ou metaplasia intestinal (esôfago de Barrett) (Figura 1).

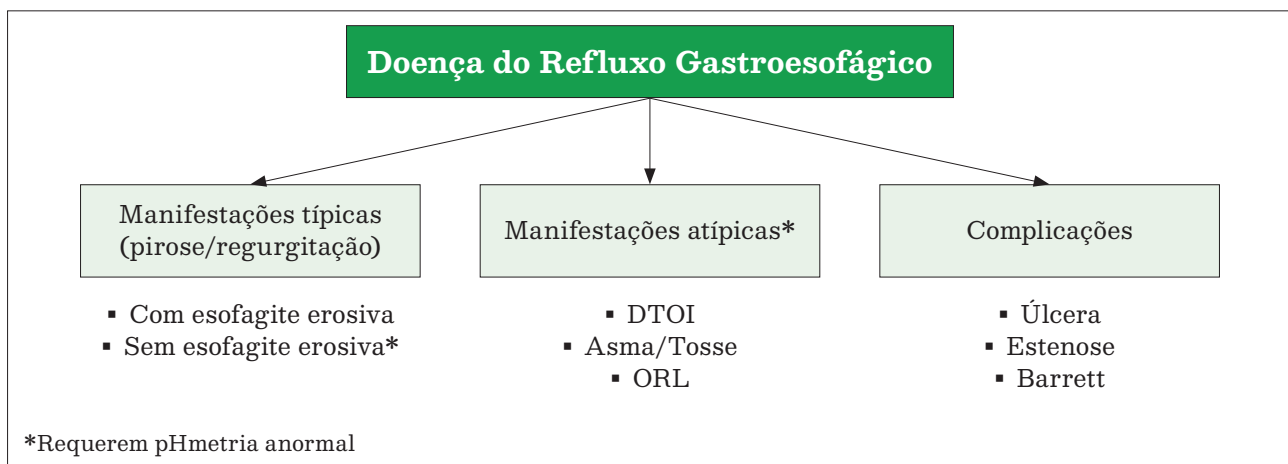
O tratamento da DRGE deve ser individualizado, baseando-se no tipo de sintoma de apresentação (típico *vs.* atípico) e na presença de lesões em órgãos alvo (doença não erosiva, erosiva e complicada), tendo como

objetivos o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões quando presentes, a prevenção de complicações como a estenose péptica ou a progressão do esôfago de Barrett para câncer e a prevenção das recidivas.

## FISIOPATOLOGIA

Três principais mecanismos estão relacionados ao desenvolvimento de DRGE: relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (EEI), hipotensão do esfíncter inferior e alteração da barreira anatômica antirrefluxo decorrente de hérnia hiatal.

Os relaxamentos transitórios do EEI constituem o mecanismo mais importante em indivíduos com pressão basal do EEI normal. Representam relaxamentos espontâneos, não relacionados à deglutição e com duração prolongada (>10s) quando comparados aos relaxamentos pós-deglutição.



**Figura 1**

Espectro da DRGE<sup>(3)</sup>

São mediados pelo nervo vago e podem ser iniciados pela distensão do fundo gástrico ou ao assumir a posição ortostática. Podem ser inibidos por agonistas de receptores GABA tipo B (baclofen), constituindo um novo alvo no tratamento da DRGE.

Hipotensão do esfíncter inferior ocorre quando a pressão basal se encontra abaixo de 10 mmHg, sendo pouco comum em pacientes com DRGE. Hipotensão transitória pode ocorrer em resposta a alguns alimentos (café, gordura, carminativos), tabaco, distensão gástrica, medicamentos. Refluxo livre (não relacionado ao aumento da pressão abdominal) ocorre quando a pressão basal do EEI se encontra abaixo de 4 mmHg.

O EEI possui dois componentes anatómicos: o extrínseco, representado pela crura diafragmática, e o intrínseco, representado pela camada muscular esofágica a este nível. A presença de hérnia hiatal se correlaciona com DRGE mais grave por dois grandes motivos: pela perda do componente extrínseco do EEI, tornando a barreira antirrefluxo falha principalmente durante períodos de aumento da pressão intra-abdominal, e por aumentar o número de relaxamentos transitórios do EEI.

Outros fatores associados a maior prevalência de DRGE são obesidade, gravidez e uso de estrógenos.

Disfunção na depuração esofágica também foi descrita na esofagite de refluxo. Pacientes com esofagite erosiva apresentam maior tempo de exposição esofágica ao ácido

por redução da depuração secundária a distúrbios motores esofágicos e redução da produção de saliva.

Mais recentemente surgiu o conceito da bolsa ácida, uma região abaixo da cárdia presente no período pós-prandial cujo pH é extremamente ácido, não tamponado, e que fica disponível para refluir nos momentos de relaxamentos transitórios do EEI.<sup>(3)</sup>

## DIAGNÓSTICO

A endoscopia digestiva alta é o exame de escolha na avaliação de pacientes com sintomas de DRGE, sendo particularmente indicada em pacientes com sintomas crônicos de refluxo, com idade superior a 40 anos e nos portadores de sintomas de alarme (disfagia, odinofagia, anemia, hemorragia digestiva ou emagrecimento).

Cerca de 40% dos pacientes com DRGE desenvolvem esofagite, não havendo correlação entre a gravidade dos sintomas típicos (pirose e regurgitação) e a intensidade da esofagite.<sup>(4)</sup>

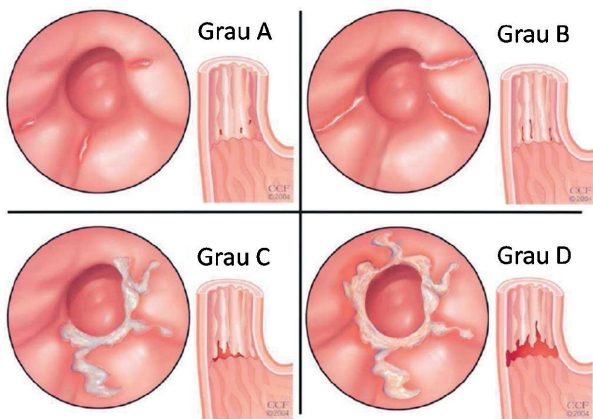
A esofagite de refluxo se apresenta como solução de continuidade de mucosa (erosão e/ou ulceração), se originando na linha Z e com extensão proximal variável, associada ou não a complicações como estenose ou epitélio de Barrett. A presença de erosões/ulcerações em outros segmentos esofágicos com preservação da mucosa do esôfago distal sugere outras etiologias, como esofagite medicamentosa ou infecciosa.

Várias classificações endoscópicas foram propostas para caracterizar a intensidade da esofagite por refluxo, sendo importantes para o planejamento terapêutico, como servindo também como linguagem universal em pesquisas de resposta terapêutica e prognóstico.

Dentre as classificações propostas, a mais utilizada é a de Los Angeles<sup>(5)</sup> (Figura 2).

A classificação de Los Angeles não contempla as complicações de DRGE, que quando presentes devem ser descritas à parte, como, por exemplo, esofagite grau B + esôfago de Barrett (Figura 2).

A esofagografia apresenta baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DRGE, sendo utilizada, sobretudo, para detalhamento anatômico em pacientes com hérnias de hiato grandes ou complexas ou portadores de estenose de esôfago.<sup>(6)</sup>



**Figura 2**  
Classificação de Los Angeles

Também tem grande utilidade na avaliação pré-operatória, permitindo melhor planejamento cirúrgico.

A esofagomanometria, ou manometria de alta resolução, possui indicações limitadas nos pacientes portadores de DRGE, não sendo utilizada para fins de diagnóstico da DRGE.<sup>(7)</sup>

Uma das grandes indicações é na localização do esfíncter inferior para posicionamento do cateter de pHmetria, fornecendo também importantes informações prognósticas (pacientes com hipotensão acentuada do esfíncter inferior geralmente apresentam doença mais grave e de pior prognóstico) e na avaliação para cirurgia antirrefluxo (auxilia no diagnóstico diferencial com outras doenças motoras do esôfago, como acalasia ou esofagopatia esclerodérmica, e na avaliação da peristalse do corpo esofágico para prevenção da disfagia pós-operatória).<sup>(7)</sup>

A *pHmetria prolongada* permite a identificação de pacientes com exposição ácida normal ou anormal e estabelece se existe relação temporal entre os sintomas e os eventos de refluxo ácido (índice de sintomas).

A *pHmetria prolongada* é essencial para o diagnóstico de DRGE. Uma *pHmetria* normal com índice de sintomas positivo foi caracterizada pelo Consenso de Roma IV como hipersensibilidade esofágica a refluxo. Nos pacientes com *pHmetria* normal e índice de sintomas negativo, sem resposta aos antissecretores, o diagnóstico de pirose funcional se impõe.<sup>(8)</sup>

A *impedância-pHmetria* esofágiana *prolongada*, um método de monitoração surgido mais recentemente, permite a detecção de outros tipos de refluxo e avalia suas características físicas e químicas. Define, portanto, se o material refluído é líquido, gasoso ou misto, ácido ou não ácido. Em um grupo de pacientes com pirose, sem uso de inibidores da bomba de prótons (IBP), a proporção de indivíduos com endoscopia normal, pHmetria normal, a associação positiva entre sintoma e refluxo não ácido exclusivamente é pequena (12%). A utilidade

da impedância-pHmetria é maior quando realizada em pacientes sob uso de medicação antissecretora, especialmente para os sintomas de tosse e regurgitação, valorizando-se o índice de sintomas que é positivo entre 25% e 50% dos pacientes, sendo a maioria deles relacionados a refluxo não ácido.

Recentemente um grupo de experts definiu os critérios empregados para o diagnóstico conclusivo, inconclusivo ou negativo para DRGE, o chamado consenso de Lyon, atualmente na segunda revisão (2.0)<sup>(9)</sup> (Figura 3).

	DRGE não confirmada Endoscopia, pHmetria por telemetria, pHmetria ou impedância-pHmetria, mar <b>Sem IBP</b>			DRGE confirmada endoscopia, pHmetria por telemetria, pHmetria ou impedância-pHmetria, mar <b>com IBP</b>
	ENDOSCOPIA	pH ou IMP-pH	MAR	ENDOSCOPIA IMP-pH
Conclusivo para DRGE	Esofagites Graus B, C, D, Barrett longo, Estenose péptica	Tempo de exposição ácida > 6% em 24h ou ≥ 2 dias em estudo sem fio		Esofagites graus B, C, D, Barrett longo, estenose péptica tempo de exposição ácida > 4% no. episódios > 80
Limitrofe ou inconclusivo	Esofagites Graus A	Tempo de exposição ácida 4-6% 24h ou em estudo sem fio ≥ 2 dias No. episódios 40-80		Esofagites graus A exposição ácida 1-4% episódios refluxo 40/80 dia impedância basal 1500-2500
Evidência que apoia/acrescenta	Hérnia hiatal Escore histopatológico Microscopia eletrônica	Índice sintomas Refluxo >80 Impedância basal ou PSPWI baixos	JEG hipotensa hérnia hiatal hipomotilidade esofágica / aperistalse	Hérnia hiatal impedância basal < 1500 índice de sintomas positivo
Evidência contra DRGE		Tempo de exposição ácida < 4% nos episódios de refluxo > 40 ou impedância basal > 2500		Tempo de exposição ácida < 1% nos episódios de refluxo < 40 ou impedância basal > 2500

**Figura 3**  
Consenso de Lyon 2.0<sup>(9)</sup>

## TRATAMENTO

### Medidas comportamentais

As medidas comportamentais devem ser instituídas a todos os pacientes com DRGE, como medida adjuvante ao tratamento farmacológico, e incluem a perda de peso, evitar deitar-se duas horas após as refeições, interromper o uso de álcool e fumo, elevar a cabeceira da cama em 15cm, evitar alimentos e medicamentos que reduzem a pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI) e irritantes da mucosa (Tabela 1).<sup>(7)</sup>

Em relação à posição corporal durante o sono, foi demonstrado que o decúbito lateral esquerdo se associa à redução dos episódios de refluxo e do tempo total de exposição ácida quando comparado ao decúbito lateral direito, posição prona e supina.<sup>(10)</sup>

### Tratamento farmacológico

Apesar do grande avanço ocorrido no tratamento clínico da DRGE nas últimas três décadas, o tratamento ideal capaz de reverter permanentemente as alterações

**Tabela 1**

Alimentos e medicamentos a serem evitados na DRGE

Reduzem a pressão basal do EEI	Irritantes de mucosa
<b>Alimentos e Bebidas</b>	<b>Alimentos e Bebidas</b>
Gordura	Frutas cítricas
Chocolate	Tomate
Alho/cebola	Alimentos condimentados
Carminativos (menta, hortelã, pimenta)	Café, colas, chá, cerveja
Álcool	<b>Medicamentos</b>
Fumo	AAS
<b>Medicamentos</b>	Anti-inflamatórios não hormonais
Progesterona	Tetraciclina
Teofilina	Quinidina
Anticolinérgicos	Potássio
Diazepam	Ferro
Meperidina	Alendronato
Nitratos	Zidovudina
Bloqueadores dos canais de cálcio	

fisiopatológicas da DRGE, isto é, aumentar a pressão basal do esfíncter inferior reduzindo seus relaxamentos transitórios, melhorar o clareamento esofágico e a resistência mucosa, aumentar o esvaziamento gástrico e neutralizar a acidez gástrica, está longe de ser atingido.

O tratamento clínico atualmente disponível se baseia na supressão ácida gástrica, tornando o refluxato menos tóxico para a mucosa, o que pode ser atingido empregando-se fármacos antissecretores, que incluem os antagonistas H<sub>2</sub> e inibidores da bomba de prótons, associados a medidas comportamentais e em situações especiais aos procinéticos.

### **Antiácidos**

As atuais preparações antiácidas geralmente são compostas da associação entre hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio e carbonato de cálcio, existindo também formulações à base de bicarbonato de sódio, sucralfato e alginato.

Esta classe de medicamentos promove rápido alívio da pirose, mas com efeito pouco duradouro (30-60 minutos), o que exige frequentes tomadas.

Embora mais eficazes que placebo no alívio dos sintomas,<sup>(11,12)</sup> nenhum estudo demonstrou serem medicamentos eficazes na cicatrização da esofagite.

Seu uso estaria indicado na doença não complicada, sem esofagite, com sintomas leves e infrequentes.

Seus principais efeitos colaterais são diarreia, nas formulações que contenham hidróxido de magnésio, e constipação nos antiácidos compostos apenas por hidróxido de alumínio.

### **Procinéticos**

Os procinéticos atuam melhorando o esvaziamento gástrico, aumentando a pressão basal do esfíncter inferior e melhorando o clareamento esofágico, efeitos teoricamente desejáveis no tratamento da DRGE. No entanto, os poucos ensaios clínicos disponíveis empregando isoladamente os procinéticos atualmente disponíveis no tratamento da DRGE demonstraram apenas discreto benefício no alívio dos sintomas, à custa de fortes efeitos colaterais.

Representam este grupo a metoclopramida, a bromoprida e a domperidona (Tabela 2).

A metoclopramida, antagonista dopaminérgico, foi avaliada no tratamento da DRGE em poucos e pequenos estudos que demonstraram superioridade no controle dos sintomas em relação ao placebo, na dose de 10mg 4 vezes ao dia.<sup>(13)</sup> Quando comparada aos antagonistas H<sub>2</sub>, foi menos eficaz no controle dos sintomas e cicatrização da esofagite.<sup>(14)</sup> Sua utilização é limitada pelos seus efeitos colaterais, que incluem sonolência, agitação, sintomas motores, distonia, depressão e discinesia tardia.<sup>(15)</sup>

Domperidona é um antagonista dopaminérgico que não atravessa a barreira

hematoencefálica e, portanto, não possui os efeitos indesejados da metoclopramida, à exceção de galactorreia e ginecomastia que podem ocorrer em alguns pacientes. Pequenos estudos comparando a eficácia da domperidona com antagonistas H2 demonstraram eficácia semelhante no controle dos sintomas e cicatrização da esofagite, sem que houvesse benefício adicional na associação entre eles.<sup>(16)</sup>

A cisaprida, um agonista 5HT<sub>4</sub>, não está mais disponível no mercado, tendo sido associada a mais de 300 casos de arritmia cardíaca e 80 óbitos.<sup>(15)</sup>

Os procinéticos, apesar do baixo poder de cicatrização de esofagite em relação aos fármacos antissecretores mais potentes, têm seu lugar na prática clínica em pacientes portadores de DRGE que apresentem associação com sintomas dispépticos ou de constipação intestinal.

### ***Antagonistas dos receptores H2***

Considerados os fármacos de escolha do tratamento da DRGE antes do advento dos IBPs, compreendem a cimetidina, ranitidina, nizatidina e famotidina (Tabela 2). Estes medicamentos atuam bloqueando os receptores de histamina 2 presentes na membrana baso-lateral da célula parietal e assim reduzindo a secreção ácida. São particularmente mais eficazes na inibição ácida durante o período noturno, quando apresentam maior duração antissecretora que no período diurno.<sup>(17)</sup>

Sua eficácia no controle sintomático é de 50% a 75%,<sup>(18)</sup> atingindo taxas de cicatrização de até 80% nos graus I e II e apenas 30% a 50% nos graus III e IV.<sup>(19,20)</sup>

Possuem rápido início de ação, sendo recomendados, combinados ou não, aos antiácidos para o rápido alívio sintomático em pacientes com pirose episódica.<sup>(17)</sup>

São fármacos seguros, com incidência inferior a 4% de efeitos adversos, destacando-se confusão mental em idosos com

**Tabela 2**

Medicamentos usualmente empregados no tratamento da DRGE

Medicamento	Dose usual
<b>Procinéticos</b>	
Metoclopramida	10mg 6/6h
Bromoprida	10mg 8/8h
Domperidona	10mg 8/8h
<b>Antagonistas H2</b>	
Cimetidina	200 a 800mg/dia
Ranitidina	150 a 600mg/dia
Famotidina	20 a 40mg/dia
Nizatidina	300 a 600mg/dia
<b>Inibidores da bomba de prótons</b>	
Omeprazol	40mg/dia
Lanzoprazol	30mg/dia
Rabeprazol	20mg/dia
Pantoprazol	40mg/dia
Esomeprazol magnésio	40mg/dia
Pantoprazol magnésio	40mg/dia
Dexlanzaprazol	60mg/dia

o uso de ranitidina injetável e interações medicamentosas com a cimetidina e em menor grau com a ranitidina, pela indução do citocromo P450 (efeitos que não ocorrem com a nizatidina e famotidina), elevando os níveis séricos de fenitoína, procainamida, teofilina e varfarina, por exemplo.<sup>(21)</sup>

Taquifilaxia ou tolerância foi demonstrada em vários estudos, podendo ocorrer após a segunda semana de tratamento, reduzindo a eficácia destes medicamentos no controle da DRGE a longo prazo.<sup>(22)</sup> A ranitidina teve sua comercialização suspensa em 2020 por contaminação com nitrosaminas.

### ***Inibidores da Bomba de Prótons***

Representam potentes antissecretores disponíveis para o tratamento da DRGE, atingindo alívio sintomático e cicatrização da esofagite em 85% a 95% dos casos, o que é superior ao desempenho dos antagonistas H<sub>2</sub>.<sup>(23)</sup>

Seu potente efeito antissecretor se justifica por atuar bloqueando a via final da secreção ácida, isto é, a enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, localizada na membrana apical da célula parietal.

São ingeridos como pró-drogas, que sofrem ativação após a acidificação do pH do canalículo secretor durante a ativação da célula parietal, à qual se liga irreversivelmente. Portanto, devem ser administrados preferencialmente antes das refeições, quando atingirão níveis séricos que coincidirão com a ativação das células parietais.

Se for necessário o uso de dose dupla, a segunda dose deve ser administrada antes do jantar em vez de ao deitar.

Todas as formulações disponíveis demonstram eficácia similar no controle dos sintomas e de cicatrização da esofagite, com algumas diferenças farmacológicas, entre elas interações medicamentosas ou tempo para início de ação.<sup>(24)</sup>

Todos os representantes desta classe de medicamentos podem apresentar, quando administrados em dose única matinal, um fenômeno chamado escape ácido noturno, em que ocorre recuperação da secreção ácida (pH <4 por pelo menos 1 hora contínua) no período noturno. O significado clínico para este fenômeno permanece desconhecido, tendo sido superestimado por alguns autores, já que apenas 15% dos pacientes que apresentam este fenômeno apresentarão refluxo esofágico.<sup>(25)</sup> Este fenômeno talvez seja importante em pacientes com DRGE grave/complicada ou naqueles com esôfago de Barrett, sendo controlado com a adição de uma dose noturna de antagonista H<sub>2</sub> ou do próprio IBP.

Outro fenômeno raro descrito nos IBPs é o de resistência, que representa uma reação idiossincrásica capaz de reduzir seu poder antissecretor. Esta condição deve ser considerada em pacientes que falham no controle sintomático e de cicatrização mesmo após atingir o máximo na hierarquia antissecretora, tendo sido excluído o escape ácido noturno, e que pode ser solucionada com a troca do IBP.<sup>(25)</sup>

## ***Bloqueadores dos canais de potássio***

Uma nova classe de antissecretores, os PCABs ou bloqueadores dos canais de potássio, foi lançada no Brasil em 2021, sendo seu único representante a vonoprazana. Se destacam pela completa absorção mesmo quando administrados com alimentos, pelo rápido início de ação visto que são ingeridos como fármacos ativos; pela maior potência quando comparados a IBPs, pois atingem concentrações elevadas no interior das células parietais, estabelecendo sua ação mesmo em células inativas e ligando-se de forma reversível às bombas H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup>. Utilizam via alternativa de metabolismo ao nível do citocromo P450 (CYP3A4 em vez do CYP2C19) não estando sujeita à variabilidade de metabolismo ao nível dos citocromos (rápidos metabolizadores *versus* lentos metabolizadores).

Em um estudo clínico que comparou vonoprazana na dose de 20mg uma vez ao dia com lansoprazol 30mg uma vez ao dia demonstrou superioridade da vonoprazana comparada ao IBP na cicatrização da esofagite erosiva, o que foi mais marcante nas esofagites mais graves (graus C e D de Los Angeles).<sup>(26,27)</sup>

O tratamento cirúrgico está indicado nos pacientes com DRGE complicada (estenose, úlcera, Barrett, adenocarcinoma) e naqueles sem doença complicada que, por alguma razão (pessoal, intolerância, financeira), não podem dar continuidade ao tratamento medicamentoso (desde que tenham respondido satisfatoriamente ao tratamento clínico, inclusive os com manifestações atípicas cujo refluxo foi devidamente comprovado) ou em que o uso do IBP como tratamento de manutenção é exigido para o controle da doença, principalmente em menores de 40 anos.<sup>(28)</sup>

---

## **REFERÊNCIAS**

1. Moraes-Filho JP, Chinzon D, Eisig JN, et al. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol* 2005;42(2):122-7, doi:S0004-28032005000200011[pii]/S0004-28032005000200011
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1900-20; quiz 1943, doi:AJG630 [pii]10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
3. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001;121(4):775-83, doi:10.1053/gast.2001.27997
4. Labenz J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(28):4291-9, doi:10.3748/wjg.v11.i28.4291
5. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45(2):172-80, doi:10.1136/gut.45.2.172
6. Saleh CM, Smout AJ, Bredenoord AJ. The diagnosis of gastro-esophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27(2):195-200, doi:10.1111/nmo.12457

7. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol* 2010;47(1):99-115, doi:S0004-28032010000100017 [pii]
8. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.012
9. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut* 2023, doi:10.1136/gutjnl-2023-330616
10. Khoury RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, et al. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2069-73, doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01279.x
11. Farup PG, Weberg R, Berstad A, et al. Low-dose antacids versus 400 mg cimetidine twice daily for reflux oesophagitis. A comparative, placebo-controlled, multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1990;25(3):315-20.
12. Weberg R, Berstad A. Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(4):401-6, doi:10.3109/00365528909093066
13. McCallum RW, Fink SM, Winnan GR, et al. Metoclopramide in gastroesophageal reflux disease: rationale for its use and results of a double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1984;79(3):165-72.
14. Guslandi M, Testoni PA, Passaretti S, et al. Ranitidine vs metoclopramide in the medical treatment of reflux esophagitis. *Hepatogastroenterology* 1983;30(3):96-8
15. Maton PN. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy. *Cleve Clin J Med* 2003;70 Suppl 5(S51-70, doi:10.3949/ccjm.70.suppl\_5.s51
16. Masci E, Testoni PA, Passaretti S, et al. Comparison of ranitidine, domperidone maleate and ranitidine + domperidone maleate in the short-term treatment of reflux oesophagitis. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11(10):687-92.
17. Lowe RC, Wolfe MM. The pharmacological management of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2004;50(3):227-37.
18. Sontag SJ. The medical management of reflux esophagitis. Role of antacids and acid inhibition. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19(3):683-712.
19. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, et al. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Arch Intern Med* 1991;151(12):2394-400.
20. Tytgat GN, Nicolai JJ, Reman FC. Efficacy of different doses of cimetidine in the treatment of reflux esophagitis. A review of three large, double-blind, controlled trials. *Gastroenterology* 1990;99(3):629-34, doi:10.1016/0016-5085(90)90947-y
21. Feldman M, Burton ME. Histamine<sub>2</sub>-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases. 1. *N Engl J Med* 1990;323(24):1672-80, doi:10.1056/NEJM199012133232405
22. Colin-Jones DG. The role and limitations of H<sub>2</sub>-receptor antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 1(9-14, doi:10.1111/j.1365-2036.1995.tb00778.x
23. Chiba N. Proton pump inhibitors in acute healing and maintenance of erosive or worse esophagitis: a systematic overview. *Can J Gastroenterol* 1997;11 Suppl B(66B-73B).
24. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001;23(7):998-1017, doi:10.1016/s0149-2918(01)80087-4
25. Katz PO, Anderson C, Khoury R, et al. Gastro-oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(12):1231-4, doi:10.1046/j.1365-2036.1998.00419.x

26. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(6):685-95, doi:10.1111/apt.13331
  27. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(2):240-51, doi:10.1111/apt.13461
  28. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol* 2010;47(1):99-115, doi:10.1590/s0004-28032010000100017
-