

Comparação de sintomas entre doença esofágica erosiva e não erosiva em mulheres e homens com pirose

Andréa de Oliveira Batista^I, Luiz Roberto do Nascimento^{II}, Caroline Nascimento Antonio^{III},
Thiago Pirola Antonio^{IV}, Marcelo de Mello Torquato^V, Roberto Oliveira Dantas^{VI}

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brasil

RESUMO

Contexto e Objetivo: A intensidade dos sintomas da doença do refluxo gastroesofágico pode ser diferente entre pacientes com doença erosiva e não erosiva, e entre homens e mulheres. Avaliamos estas hipóteses. **Desenho e local:** Estudo de coorte prospectivo realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo realizado em 174 pacientes com pirose e regurgitação submetidos ao exame endoscópico do esôfago em que foram avaliados a intensidade do estresse, a ocorrência de disfagia e a intensidade dos sintomas em pacientes com doença esofágica erosiva e não erosiva. Utilizamos os testes de Escala de Estresse Percebido (PSS), *Eating Assessment Tool* (EAT-10), Velanovich e um questionário de sintomas típicos e atípicos (QSTA). **Resultados:** Noventa e oito pacientes (56%) tinham doença erosiva e 76 (44%) não erosiva. O escore do teste Velanovich foi maior naqueles com doença erosiva. Houve correlação forte entre os questionários QSTA, Velanovich e EAT-10. Em todas as avaliações as mulheres tiveram escores mais elevados do que os homens. Escores de QSTA e Velanovich foram maiores naqueles com disfagia. **Discussão:** Sintomas de pirose e regurgitação são mais intensos e frequentes nos pacientes com doença erosiva do esôfago e nas mulheres quando comparadas aos homens. **Conclusão:** Tanto o fato de haver erosões na mucosa de esôfago em pacientes com pirose e regurgitação quanto o sexo dos pacientes influenciam a intensidade dos sintomas compatíveis com doença do refluxo gastroesofágico, mais intensos naqueles com doença erosiva e nas mulheres.

PALAVRAS-CHAVE (TERMOS DECS): Refluxo gastroesofágico, esofagite, pirose, transtornos de deglutição, sexo

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: Doença do refluxo gastroesofágico, queimação retroesternal, disfagia

^IFisioterapeuta, Doutorado em Ciências, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-9813-539X>

^{II}Médico, Doutorado em Medicina, Gastroclin Nascimento Hospital Dia, Pouso Alegre MG, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0006-8046-5829>

^{III}Médica da Gastroclin Nascimento Hospital Dia, Pouso Alegre MG, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0006-7536-5524>

^{IV}Médico da Gastroclin Nascimento Hospital Dia, Pouso Alegre MG, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0005-6816-6896>

^VMédico, Mestrado em Medicina, Clínica Endogastro, Ribeirão Preto SP, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0003-3247-5174>

^{VI}Médico, Doutorado em Medicina, Professor Associado de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-2183-0815>

Contribuição dos autores:

Batista AO: elaboração do projeto, da avaliação clínica, da análise dos resultados e da redação do manuscrito; Nascimento LR: seleção dos pacientes, do exame endoscópico, da análise dos resultados e da redação do manuscrito; Antonio CN: seleção dos pacientes, do exame endoscópico, da análise dos resultados e da redação do manuscrito; Antonio TP: seleção dos pacientes, do exame endoscópico, da análise dos resultados e da redação do manuscrito; Torquato MM: seleção dos pacientes, do exame endoscópico, da análise dos resultados e da redação do manuscrito; Dantas RO: elaboração do projeto, da avaliação clínica, da análise dos resultados e da redação do manuscrito. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final enviada para publicação

Endereço para correspondência:

Roberto Oliveira Dantas

Rua Capitão Osório Junqueira 1261, Ribeirão Preto SP Brasil - CEP: 14076-060

Telefone: 16.36266285 — Fax: 16.36020229 — e-mail: rodantas@fmrp.usp.br

Fonte de fomento: nenhuma. Conflito de interesse: nenhum.

Entrada: 7 de maio de 2024. Última modificação: 05 de novembro de 2024. Aceite: 16 de novembro 2024.

INTRODUÇÃO

Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é um frequente diagnóstico em pacientes com pirose e regurgitação,¹⁻⁵ sintomas que podem receber a influência de vários fatores, como volume e composição da dieta ingerida,⁶⁻⁸ estilo de vida,⁹ obesidade,^{5,10,11} genética,³ e fenótipo da doença.¹

Grau de esofagite parece não ter relação direta,¹² entretanto, o comprometimento da integridade da mucosa, inervação e microinflamação têm importante participação na percepção.¹³ Há uma moderada correlação entre resultados da avaliação do refluxo gastroesofágico por pHmetria de 24 horas e a avaliação dos sintomas.¹⁴

O sexo pode influenciar a apresentação e intensidade, com diferenciação em níveis biológicos, psicológicos e culturais.¹⁵ A produção de saliva é menor nas mulheres,¹⁶ o que pode prejudicar a neutralização do ácido gástrico refluído.

Pessoas sujeitas a alto nível de estresse têm maior chance de ter sintomas compatíveis com DRGE e ser associada à presença de esofagite erosiva.^{17,18} Fatores culturais e pessoais influenciam na percepção, e podem ter diferente influência em diferentes populações.¹⁹

O objetivo desta investigação foi estudar a relação entre erosão esofágica, sexo e estresse na intensidade dos sintomas compatíveis com DRGE. A hipótese é que pacientes com erosão esofágica, do sexo feminino e com maior intensidade de estresse tenham queixas mais intensas e frequentes quando comparados com pacientes sem erosão esofágica, do sexo masculino e com menos estresse.

MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo onde foram incluídos pacientes consecutivos com sintomas de pirose e regurgitação ácida, submetidos à endoscopia digestiva de esôfago, estômago e duodeno. Antes da realização da endoscopia foram aplicados os questionários de Velanovich,^{20,21} *Eating Assessment Tool* (EAT-10),²²⁻²⁴ escala de estresse percebido (PSS),^{25,26} e um questionário sobre sintomas considerados típicos e atípicos de DRGE (QSTA). O Índice de Massa Corporal (IMC) foi avaliado pelo resultado do peso (em kg) dividido pela altura (em metros) ao quadrado.

O questionário de Velanovich para sintomas de DRGE é composto por 10 itens com escores de 0 a 5, total máximo de 50. O método EAT-10, que avalia a possibilidade de disfagia na percepção do paciente, tem 10 itens com escores de 0 a 4, total máximo de 40. O protocolo PSS de estresse, em sua versão reduzida, constou de 10 itens com escores de 0 a 4 e total máximo de 40. O questionário para sintomas típicos e atípicos (QSTA), teve 15 itens e escores em cada item de 0 a 3, total máximo de 45.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com pirose e regurgitação ácida pelo menos uma vez por semana há mais de seis meses, podendo ter outros sintomas referentes ao esôfago, manifestações extra-esofágicas da doença do refluxo ou sintomas associados.⁵ Foram excluídos pacientes com estenose esofágica, adenocarcinoma do esôfago ou estômago, esofagite eosinofílica, sem sintomas quando da realização da endoscopia e aqueles que estivessem ingerindo anti-inflamatórios. Os pacientes que estavam em tratamento com inibidores da bomba de prótons tiveram o tratamento suspenso uma semana antes do exame.

O projeto da pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto em sua última atualização, em 19 de abril de 2021 (CAAE: 21860619.0000.5440). O projeto de pesquisa foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR – 8g7xdv) em 26 de junho de 2020. Consentimento escrito para participação na pesquisa foi obtido de todos os voluntários.

Na endoscopia, realizada após 12 horas de jejum, foi avaliada a presença de erosões esofágicas e, se presente, foi utilizada a classificação de Los Angeles na caracterização das erosões.²⁷ Quando a endoscopia foi normal, o paciente foi classificado como tendo doença não erosiva.

Foram comparados os resultados das avaliações entre pacientes com doença erosiva e não erosiva, os diferentes graus de esofagite, entre homens e mulheres, a correlação entre os diferentes instrumentos de avaliação e os resultados dos diferentes instrumentos de avaliação entre aqueles com disfagia e sem disfagia. Disfagia, avaliada pelo teste EAT-10 e entendida como dificuldade na deglutição percebida pelo próprio paciente, foi considerada quando houve valores ≥ 3 na soma-tória dos dez itens do questionário.²²⁻²⁴

Foram utilizados para análise estatística o teste t de Student (idade e IMC), e o qui quadrado para avaliação da distribuição do sexo entre os grupos. As análises entre os grupos e os instrumentos foram realizadas com análise de covariância (ANCOVA) ajustados para IMC e idade. A correlação entre os resultados dos diferentes instrumentos foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman, sendo considerada correlação fraca quando o coeficiente de correlação (ρ) ficou entre 0,21 e 0,40, correlação moderada entre 0,41 e 0,60, e correlação forte quando o coeficiente foi $\geq 0,61$.

O programa SAS System for Windows 9.4 foi utilizado para análises. Os resultados estão apresentados como média e desvio padrão (DP) e, em algumas tabelas, também estão apresentadas as medianas. Resultados com $P < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS

Foram incluídos na investigação 174 pacientes, 73 homens e 101 mulheres (sexo designado ao nascer), com idades entre 17 e

81 anos. Doença erosiva foi diagnosticada em 98 pacientes e não erosiva em 76. Os pacientes com doença não erosiva foram mais idosos do que os pacientes com doença erosiva ($P < 0,01$, **Tabela 1**). A média do índice de massa corporal (IMC), tanto nos pacientes com doença erosiva como não erosiva, foi compatível com sobrepeso (**Tabela 1**). Nos homens, o IMC daqueles com doença erosiva foi maior do que naqueles com doença não erosiva ($P = 0,01$), sem diferença entre as mulheres ($P = 0,74$).

Não houve diferença entre pacientes com doença erosiva e não erosiva na avaliação da escala de estresse ($P = 0,69$), na quantificação dos sintomas QSTA ($P = 0,08$) e no EAT-10 ($P = 0,39$), mas na escala Velanovich a média dos escores foi maior na doença erosiva comparada à doença não erosiva ($P < 0,01$, **Tabela 2**). Não houve diferenças entre o grau de esofagite e os resultados da avaliação do estresse, QSTA, Velanovich e EAT-10 ($P > 0,12$, **Tabela 3**).

Todos os quatro instrumentos de avaliação tiveram correlação positiva entre eles ($P \leq 0,02$), correlação fraca entre estresse e Velanovich e entre estresse e EAT-10, correlação moderada entre estresse e QSTA e entre Velanovich e EAT-10, e correlação forte entre QSTA e Velanovich e entre QSTA e EAT-10 (**Tabela 4**).

Comparando os resultados de homens e mulheres, foi observado que as mulheres tiveram escores mais elevados em todas as avaliações realizadas, tanto entre aqueles com doença erosiva quanto entre aqueles com doença não erosiva ($P \leq 0,03$, **Tabela 5**).

A avaliação da possibilidade de disfagia mostrou que os pacientes com disfagia entre aqueles com doença erosiva eram mais idosos ($P \leq 0,02$). Nos pacientes com doença erosiva e não erosiva, disfagia foi mais frequente nas mulheres e

naqueles com maiores valores nos escores QSTA e Velanovich ($P \leq 0,03$, **Tabela 6**).

DISCUSSÃO

Os sintomas da DRGE nem sempre estão relacionados com o volume e frequência do refluxo. Na pirose funcional, os sintomas não estão associados com refluxo gastroesofágico.²⁸ A verdadeira causa da pirose não é completamente conhecida,²⁹ e existem dúvidas se a presença de erosões e o grau de esofagite influenciam a intensidade dos sintomas,¹² que são mais influenciados pela sensibilidade.³⁰

Na doença do refluxo não erosiva os neurônios sensitivos do esôfago são superficiais, comparados aos daqueles com doença erosiva e sem doença do refluxo.^{30,32} Esta situação anatômica indica a possibilidade do aumento da sensibilidade.³²

Os pacientes com doença erosiva foram mais jovens e, no caso dos homens, tinham maior IMC do que os pacientes com doença não erosiva. As diferenças foram significativas mas pequenas e podem não ser determinantes do fato da doença ser erosiva ou não erosiva. O escore de estresse e o EAT-10 foram semelhantes entre doença erosiva e não erosiva. Na avaliação dos sintomas pelo teste de Velanovich houve indicação de que os pacientes com doença erosiva tinham mais sintomas, diferente de resultados anteriores,¹² semelhante ao observado no questionário QSTA mas, neste caso, sem a significância estatística estabelecida.

Os resultados dos testes realizados tiveram correlação positiva entre eles. O teste de estresse foi o que apresentou menor índice de correlação com os outros testes, indicativo de que neste grupo de pacientes avaliados a intensidade dos sintomas

Tabela 1. Comparação da idade (anos) e índice de massa corporal (IMC, kg/m²) entre pacientes com doença erosiva (n = 98) e não erosiva (n = 76), homens (n = 73) e mulheres (n = 101)

	Erosiva		Não Erosiva		P
	Media (DP)	Mediana	Media (DP)	Mediana	
Idade	40,7 (14,8)	39,5	48,4 (14,3)	47,5	< 0,01
IMC					
Homens	28,0 (4,1)	27,4	25,4 (2,9)	24,8	0,01
Mulheres	26,4 (4,5)	26,5	26,2 (4,3)	26,5	0,74
Todos	27,2 (4,4)	26,6	25,9 (3,8)	25,6	0,04

DP = desvio padrão.

Tabela 2. Comparação entre os resultados de pacientes com doença erosiva (n=98) e não erosiva (n = 76)

	Erosiva		Não Erosiva		P
	Media (DP)	Mediana	Media (DP)	Mediana	
Estresse	20,2 (8,3)	20,0	20,8 (8,0)	20,0	0,69
QSTA	22,4 (10,6)	22,5	21,2 (10,2)	20,0	0,08
Velanovich	25,4 (12,0)	24,5	19,8 (13,4)	20,0	< 0,01
EAT-10	8,9 (12,1)	1	8,0 (11,8)	2	0,39

DP = desvio padrão; QSTA = Questionário de sintomas típicos e atípicos; EAT = Eating Assessment Tool.

Tabela 3. Comparação entre pacientes com doença erosiva grau A (n = 54), grau B (n = 26) e com graus C, D ou Barrett (n = 18) na classificação de Los Angeles (LA). Média (DP)

	LA A	LA B	LA C, D, Barrett	P
Estresse	20,6 (7,9)	21,1 (8,8)	17,7 (8,5)	> 0,62
QSTA	21,7 (11,2)	24,2 (10,7)	22,2 (9,0)	> 0,27
Velanovich	23,7 (13,2)	27,4 (11,1)	27,7 (9,1)	> 0,13
EAT-10	8,4 (12,2)	10,4 (12,5)	8,4 (11,8)	> 0,17

DP = desvio padrão; QSTA = Questionário de sintomas t picos e atípicos; EAT = Eating Assessment Tool.

Tabela 4. Coeficiente de correlação (rho) entre as variáveis avaliadas em pacientes com doença erosiva (n = 98) e não erosiva (n = 76)

	Erosiva		Não Erosiva	
	rho	P	rho	P
Estresse X QSTA	0,50	< 0,01	0,40	< 0,01
Estresse X Velanovich	0,37	< 0,01	0,26	0,02
Estresse X EAT-10	0,33	< 0,01	0,29	0,01
QSTA X Velanovich	0,73	< 0,01	0,58	< 0,01
QSTA X EAT-10	0,63	< 0,01	0,61	< 0,01
Velanovich X EAT-10	0,59	< 0,01	0,45	< 0,01

rho = 0,00 a 0,39 – sem correlação; rho = 0,21 a 0,40 – correlação fraca; rho: 0,41 a 0,60 – correlação moderada; rho ≥ 0,61 – correlação forte; QSTA = Questionário de sintomas t picos e atípicos; EAT = Eating Assessment Tool.

não foi proporcional à intensidade do estresse, resultado discordante com o observado em outras populações.^{17,18} Os pacientes avaliados viviam em cidades do interior do Brasil, com populações mais reduzidas do que as grandes cidades, talvez com menos estresse que os habitantes dos grandes centros urbanos. Fatores culturais são determinantes de diferenças na percepção de sintomas em diferentes populações.¹⁹ Escores psicológicos podem ser correlacionados com os sintomas da doença.³³

Em todas as avaliações realizadas, as mulheres tiveram resultados com escores mais altos do que os homens, tanto naqueles com doença erosiva quanto naqueles com doença não erosiva. Este resultado é indicativo de que mulheres têm sensibilidade maior aos fatores determinantes dos sintomas.^{15,16,34,35} Mulheres têm mais chance de ter DRGE e mais estresse.³⁴ A produção de saliva entre pacientes com DRGE   menor nas mulheres,^{16,36} o que pode comprometer a neutralização do refluxo ácido para o esôfago. O tamanho das glândulas par tida e submandibulares são menores nas mulheres.³⁶

Elas têm nível mais alto de ansiedade, sintomas com maior intensidade, maiores problemas físicos e sociais, e pior qualidade de vida.¹⁵ A observação de sintomas mais intensos indica que elas devem ser seguidas e observadas para saber se a resposta ao tratamento tem o mesmo sucesso que o observado nos homens. As diferenças entre homens e mulheres não foi consequência a diferenças no IMC.

Tabela 5. Comparação dos resultados entre homens e mulheres em pacientes com doença erosiva (n = 98) e não erosiva (n = 76). Média (DP)

	Erosiva			Não Erosiva		
	Mulheres (n = 52)	Homens (n = 46)	P	Mulheres (n = 49)	Homens (n = 27)	P
Estresse	24,0 (6,9)	15,8 (7,5)	< 0,01	22,9 (8,0)	17,0 (6,5)	< 0,01
QSTA	26,7 (10,6)	17,6 (8,4)	< 0,01	24,4 (9,4)	15,4 (9,1)	< 0,01
Velanovich	28,7 (12,4)	21,7 (10,6)	< 0,01	22,1 (14,1)	15,5 (10,9)	0,02
EAT-10	11,9 (12,7)	5,5 (10,6)	< 0,01	10,2 (13,1)	3,89 (7,6)	0,03

EAT = Eating Assessment Tool; QSTA = Questionário de sintomas t picos e atípicos.

Tabela 6. Comparação entre a percepção de disfagia em pacientes com doença erosiva (n = 98) e não erosiva (n = 76). Média (DP) e Percentual

	Erosiva			Não Erosiva		
	Sem Disfagia (n = 55)	Disfagia (n = 43)	P	Sem Disfagia (n = 44)	Disfagia (n = 32)	P
Idade (anos)	37,7 (13,9)	44,5 (15,1)	0,02	49,1 (14,7)	47,5 (13,8)	0,63
IMC (Kg/m�)	27,7 (4,7)	26,6 (3,8)	0,24	25,7 (3,8)	26,2 (3,9)	0,64
Mulheres (%)	41,8	67,4	0,01	54,6	78,1	0,03
Homens (%)	58,2	32,5	0,01	45,5	21,9	0,03
Estresse	18,4 (8,0)	22,4 (8,2)	0,09	19,1 (7,2)	23,0 (8,5)	0,15
QSTA	17,2 (9,2)	29,2 (8,4)	0,01	16,9 (7,9)	27,2 (10,1)	0,01
Velanovich	19,7 (10,2)	32,7 (10,2)	0,01	15,0 (11,4)	26,3 (13,3)	0,01
EAT-10	0,22 (0,6)	20,1 (10,6)	---	0,34 (0,08)	18,5 (11,8)	---

DP = desvio padrão; IMC =  ndice de massa corporal; EAT = Eating Assessment Tool; QSTA = Questionário de sintomas t picos e atípicos.

A avaliação da disfagia pelo teste EAT-10 indicou que a idade dos pacientes com doença erosiva influenciou a ocorrência do sintoma, mais frequente naqueles de mais idade. Foi mais frequente nas mulheres, e associação com maiores escores nos questionários QSTA e Velanovich.

Disfagia é um sintoma possível de ocorrer no paciente com doença do refluxo gastroesofágico.^{37,38} A observação de maiores escores do EAT-10 em mulheres ocorre mesmo entre pessoas consideradas saudáveis,²⁴ portanto não se justifica somente pela doença, mas pode ser consequente à diferente percepção do sintoma em relação aos homens. O resultado parece não ser consequente a maior estresse entre as mulheres.

Esta investigação tem limitações. Não foi possível realizar medidas prolongadas do pH intra-esofágico, o que indicaria o diagnóstico dos pacientes com doença não erosiva, entre pirose funcional, hipersensibilidade esofágica ou doença do refluxo não erosiva.¹

CONCLUSÃO

Em conclusão, foi observada diferença entre avaliações clínicas de sintomas de doença do refluxo gastroesofágico (pirose e regurgitação), sintomas mais frequentes e intensos entre pacientes com doença erosiva. Em todas as avaliações, as mulheres tiveram maiores escores que os homens.

REFERÊNCIAS

1. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):767-776. PMID: 31319183; <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.015>.
2. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56. PMID: 34807007; <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>.
3. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):267-276. PMID: 28780072; <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.045>.
4. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361-371. PMID: 37734911; <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616>.
5. Richter JE. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(3):577-99, viii-ix. PMID: 17950439. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2007.07.014>.
6. Fox M, Gyawali CP. Dietary factors involved in GERD management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2023;62-63:101826. PMID: 37094911. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2023.101826>.
7. Martinucci I, Guidi G, Savarino EV, et al. Vegetal and Animal Food Proteins Have a Different Impact in the First Postprandial Hour of Impedance-pH Analysis in Patients with Heartburn. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:7572430. PMID: 29849599; <https://doi.org/10.1155/2018/7572430>.
8. Lakananurak N, Pitisuttithum P, Susantitaphong P, Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. The Efficacy of Dietary Interventions in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients*. 2024;16(3):464. PMID: 38337748; <https://doi.org/10.3390/nu16030464>.
9. Chhabra P, Ingle N. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Highlighting Diagnosis, Treatment, and Lifestyle Changes. *Cureus*. 2022;14(8):e28563. PMID: 36185857; <https://doi.org/10.7759/cureus.28563>.
10. Hiramoto B, Redd WD, Muftah M, et al. Higher obesity class is associated with more severe esophageal symptoms and reflux burden but not altered motor function or contractile reserve. *Neurogastroenterol Motil*. 2024;36(1):e14691. PMID: 37849439; <https://doi.org/10.1111/nmo.14691>.
11. Ribeiro M, Forcelini CM, Navarini D, Soder RB, Fornari F. Disruption of the brain-esophagus axis in obese patients with heartburn. *Dis Esophagus*. 2022;35(11):doac021. PMID: 35428882. <https://doi.org/10.1093/dote/doac021>.
12. Johnson DA, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2004;126(3):660-4. PMID: 14988819. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.001>.
13. Argüero J, Sifrim D. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: implications for diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024;21(4):282-293. PMID: 38177402. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00883-z>.
14. Batista AO, Dantas RO. Correlation between symptoms and reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol*. 2022;59(2):184-187. PMID: 35830026. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202202000-34>.
15. Pelzner K, Fuchs C, Petersen M, et al. Sex- and gender-specific differences in symptoms and health-related quality of life among patients with gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2024;37(3):doad064. PMID: 37963417. <https://doi.org/10.1093/dote/doad064>.
16. Momma E, Koeda M, Hoshikawa Y, et al. Significantly Lower Saliva Secretion in Females With Gastroesophageal Reflux Disease and Healthy Subjects Than in Males. *Cureus*. 2023;15(5):e39020. PMID: 37323355; <https://doi.org/10.7759/cureus.39020>.
17. Wickramasinghe N, Thuraisingham A, Jayalath A, et al. The association between symptoms of gastroesophageal reflux disease and perceived stress: A countrywide study of Sri Lanka. *PLoS One*. 2023;18(11):e0294135. PMID: 37943748; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294135>.
18. Baklola M, Terra M, Badr A, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease, and its associated risk factors among medical students: a nation-based cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):269. PMID: 37550667; <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02899-w>.

19. Fang X, Francisconi CF, Fukudo S, et al. Multicultural Aspects in Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs). *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00179-7. PMID: 27144623. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.013>.
20. Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, Tapia FV, Harkabus MA. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg*. 1996;183(3):217-24. PMID: 8784314.
21. Fornari F, Gruber AC, Lopes Ade B, Cecchetti D, de Barros SG. Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico [Symptom's questionnaire for gastroesophageal reflux disease]. *Arq Gastroenterol*. 2004;41(4):263-7. PMID: 15806272. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032004000400012>.
22. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(12):919-24. PMID: 19140539. <https://doi.org/10.1177/000348940811701210>.
23. Gonçalves MI, Remaili CB, Behlau M. Cross-cultural adaptation of the Brazilian version of the Eating Assessment Tool - EAT-10. *Codas*. 2013;25(6):601-604. PMID: 24626972. <https://doi.org/10.1590/s2317-17822013.05000012>.
24. Dantas RO, Alves LMT, Silva ACV, et al. Eating Assessment Tool (EAT-10) Scores to Detect Self-Reported Dysphagia in Brazilians. *Dysphagia*. 2023;38(6):1609-1614. PMID: 37272949. <https://doi.org/10.1007/s00455-023-10588-9>.
25. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983 Dec;24(4):385-96. PMID: 6668417.
26. Luft CD, Sanches Sde O, Mazo GZ, Andrade A. Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos [Brazilian version of the Perceived Stress Scale: translation and validation for the elderly]. *Rev Saude Publica*. 2007;41(4):606-15. PMID: 17589759. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102007000400015>.
27. 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. PMID: 10403727; <https://doi.org/10.1136/gut.45.2.172>.
28. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):277-288. PMID: 29037470. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.047>.
29. Ustaoglu A, Sawada A, Lee C, et al. Heartburn sensation in nonerosive reflux disease: pattern of superficial sensory nerves expressing TRPV1 and epithelial cells expressing ASIC3 receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(5):G804-G815. PMID: 33655767. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00013.2021>.
30. Ustaoglu A, Woodland P. Sensory Phenotype of the Oesophageal Mucosa in Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2502. PMID: 36768825; <https://doi.org/10.3390/ijms24032502>.
31. Woodland P, Shen Ooi JL, Grassi F, et al. Superficial Esophageal Mucosal Afferent Nerves May Contribute to Reflux Hypersensitivity in Nonerosive Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1230-1239. PMID: 28734832. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.017>.
32. Sawada A, Sifrim D, Fujiwara Y. Esophageal Reflux Hypersensitivity: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2023;17(6):831-842. PMID: 36588526; <https://doi.org/10.5009/gnl220373>.
33. Wang R, Wang J, Hu S. Study on the relationship of depression, anxiety, lifestyle and eating habits with the severity of reflux esophagitis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):127. PMID: 33743601; <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01717-5>.
34. Belete M, Tesfaye W, Akalu Y, Adane A, Yeshaw Y. Gastroesophageal reflux disease symptoms and associated factors among university students in Amhara region, Ethiopia, 2021: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):130. PMID: 37076820; <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02758-8>.
35. Lippmann QK, Crockett SD, Dellon ES, Shaheen NJ. Quality of life in GERD and Barrett's esophagus is related to gender and manifestation of disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(11):2695-703. PMID: 19755967; <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.504>.
36. Inoue H, Ono K, Masuda W, et al. Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. *Arch Oral Biol*. 2006;51(12):1055-60. PMID: 16919593. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2006.06.010>.
37. Batista AO, Nascimento WV, Cassiani RA, et al. Prevalence of non-obstructive dysphagia in patients with heartburn and regurgitation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1556. PMID: 31994617; <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1556>.
38. Triadafilopoulos G. Nonobstructive dysphagia in reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 1989 Jun;84(6):614-8. PMID: 2729232.