

# TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO DRGE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

## PHARMACOLOGICAL TREATMENT FOR GERD GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: A LITERATURE REVIEW

RODOLFO PARRON<sup>1</sup>, ROGERIO TIYO<sup>2\*</sup>, VINICIUS PEREIRA ARANTES<sup>3</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutico, Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá, Coordenador do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 3. Docente da UNINGÁ – Centro Universitário Ingá.

\* UNINGÁ – Centro Universitário Ingá, Rodovia PR 317, 6114, Maringá, Paraná, Brasil, CEP: 87035-510. [rtiyo@uol.com.br](mailto:rtiyo@uol.com.br)

Recebido em 07/10/2016. Aceito para publicação em 16/12/2016

### RESUMO

Refluxo gastroesofágico (RGE) é descrito como o movimento de volta do conteúdo gástrico para o esôfago, podendo ocorrer de maneira fisiológica em qualquer indivíduo. A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) descreve o amplo espectro de distúrbios causados pelo RGE. A diferenciação entre RGE e DRGE é feita de acordo com a quantidade de refluxo observada, sendo que na DRGE ocorre um aumento na frequência e intensidade do refluxo, ou seja, no número e duração das ocorrências de RGE. As manifestações clínicas da Doença do Refluxo Gastroesofágico em bebês são: vômitos do leite artificial ou do leite materno, regurgitação, que podem ser forçadas e não em jatos, irritabilidade e choro excessivo com ou sem associação a vômitos, distúrbios do sono, arqueamento e enrijecimento, recusa de alimento, perda de peso ou falta de ganho de peso, desidratação, sintomas respiratórios recorrentes como tosse, sibilos, estridor e pneumonia, eventos com risco de vida aparente como episódios cianóticos (apnéicos), diminuição da responsividade, flacidez, apnéia e bradicardia, presença da Síndrome de Sandifer (rara) que é uma postura distônica causada por refluxo, eructação. O presente estudo visa realizar uma revisão bibliográfica sobre o Refluxo Gastroesofágico em bebês, apresentando um caráter descritivo, fundamentado em artigos científicos e periódicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Refluxo gastroesofágico, bebês, conteúdo gástrico.

### ABSTRACT

This Gastroesophageal reflux (GER) is described as the movement of gastric contents back into the esophagus, occurring physiological way on any individual. The gastroesophageal reflux disease (GERD) describes the broad spectrum of disorders caused by GERD. The differentiation between physiologic GER and GERD is done according to the amount of reflux observed, with an increasing in GERD occurs in the frequency and intensity of reflux. The clinical manifestations of gas-

troesophageal reflux disease in infants are the vomiting infant formula or breast milk, regurgitation, which can be forced and not in jets, irritability and excessive crying with or without association with vomiting, sleep disorders, and bending stiffness, refusal of food, weight loss or failure to gain weight, dehydration, recurrent respiratory symptoms such as coughing, wheezing, stridor and pneumonia -threatening events apparent life as cyanotic episodes ( apneic ), decreased responsiveness, flaccidity, apnea and bradycardia presence of Sandifer syndrome ( rare ) which is caused by reflux dystonic posturing, eructation. This study aims to review literature on Gastroesophageal Reflux in infants, presenting a descriptive character, grounded in scientific journals and articles.

**KEYWORDS:** Gastroesophageal reflux, babies, gastric contents.

### 1. INTRODUÇÃO

O Sistema gastrointestinal está relacionado com a ingestão, digestão e absorção dos nutrientes e eliminação de produtos residuais da digestão. Ele abrange o trato digestivo, um tubo contínuo com início na boca e término no ânus, e os órgãos acessórios (fígado, a vesícula biliar e o pâncreas, que auxiliam no processo digestivo, mas não fazem parte do canal alimentar)<sup>1</sup>.

Os distúrbios gastrointestinais relacionam-se com anomalias ligadas ao tubo primitivo ou os defeitos da parede, resultando em alterações do trato gastrointestinal, que podem comprometer o funcionamento e o desenvolvimento deste<sup>2</sup>.

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) se manifesta quando há um aumento na frequência e intensidade do refluxo gastroesofágico, causando alterações clínicas como: vômitos, pequeno ganho ponderal, disfagia, esofagite, dor abdominal, sintomas respiratórios, entre outros. Nos lactentes, a doença do RGE inclui também sintomas, como choro persistente, irritabilidade e dificuldade na alimentação<sup>3</sup>.

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão de literatura de afim de conhecer as características do Refluxo Gastroesofágico em recém-nascido e estudar os principais fármacos utilizados para tratamento.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O artigo foi redigido a partir de levantamento bibliográfico, buscando em bases periódicas como Scielo, Pubmed, Bireme, afim de compreender aspectos relevantes acerca do Refluxo Gastroesofágico. De acordo com Ribeiro (2007)<sup>4</sup> o principal objetivo de um levantamento bibliográfico é reunir ideias vindas de diferentes fontes, visando construir uma nova teoria ou uma nova forma de apresentação para um assunto já conhecido.

## 3. DESENVOLVIMENTO

A formação do trato gastrointestinal de um feto inicia-se na 4<sup>o</sup> semana a partir de parte do saco vitelino incorporada ao embrião, sendo que começa a partir da formação do intestino primitivo, o qual apresenta algumas divisões: intestino anterior, intestino médio e intestino posterior (SPENCE, 1991).

Segundo Spence (1991)<sup>5</sup>, a absorção de água e sais minerais acontece através da mucosa do intestino da luz intestinal para os capilares. A eliminação de resíduos alimentares não digeridos e não absorvidos juntamente com restos de células descamadas da parte do trato gastrointestinal e substâncias secretadas na luz do intestino.

Para impedir o refluxo do alimento para o esôfago, existe uma válvula (orifício de entrada do estômago-óstiocárdico), a cárdia, situada logo acima da curvatura menor do estômago. É assim denominada por estar próximo ao coração. Para impedir que o bolo alimentar passe ao intestino delgado prematuramente, o estômago é dotado de uma poderosa válvula muscular, um esfíncter chamado piloro. O estômago apresenta ainda duas partes: a curvatura maior que é a margem esquerda do estômago e a curvatura menor relacionada com a margem direita do estômago<sup>6</sup>.

A Doença do Refluxo Gastroesofágico está relacionada com a passagem do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e ou órgãos adjacentes, resultando em sintomas com ou sem lesão tecidual.

O Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico (CBDRGE) definiu a DRGE como uma afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgão, acarretando sintomas esofagianos e/ou extra-esofagianos variáveis, associados ou não a lesões teciduais<sup>7</sup> (MORRAES *et al.*, 2002).

O termo refluxo gastroesofágico (RGE) é utilizado para descrever o movimento de volta do conteúdo gás-

trico para o esôfago, podendo ocorrer de maneira fisiológica em qualquer indivíduo. A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) descreve o amplo espectro de distúrbios causados pelo RGE. A diferenciação entre RGE fisiológico e DRGE é feita de acordo com a quantidade de refluxo observada, sendo que na DRGE ocorre um aumento na frequência e intensidade do refluxo, ou seja, no número e/ou duração das ocorrências de RGE<sup>8</sup> (CAMPOS, 2009).

Segundo Eisig e colaboradores (2004)<sup>9</sup>, o RGE não se caracteriza em uma doença, pois ele é comum e ocorre diversas vezes ao dia em todas as pessoas. Este processo ocorre por curtos períodos de tempo e o ácido é eliminado do esôfago rapidamente. Mesmo com pouca resistência ao ácido, a mucosa do esôfago tem a capacidade de suportar este refluxo normal. Porém, existem alguns casos em que a mucosa do esôfago tem sua resistência diminuída, ou o ácido reflui mais vezes, ou ainda por mais tempo que a mucosa esofágica pode resistir. Nestes casos, o refluxo deixa de ser considerado normal e passa a se chamar Doença do Refluxo Gastroesofágico.

De acordo com Koda (2007)<sup>10</sup>, o RGE é relacionado com o desequilíbrio entre os fatores que protegem o esôfago contra o refluxo como a barreira anti-refluxo, o clareamento esofágico, a salivação e os fatores de proteção da mucosa esofágica e os que lhe causam danos como o volume e a composição do material fluído.

O RGE ocorre quando existe diminuição do tônus no nível do Esfíncter Esofágico Inferior (EEI): estudos experimentais demonstram que a musculatura circular esfínteriana, a principal estrutura responsável pela existência de um tônus basal, sofre influências neurais e hormonais e responde de forma variável ao estímulo fisiológico, a drogas e a outros fatores.

Pode apresentar-se quando a pressão intragástrica supera a pressão do EEI: isso acontece quando, mesmo em indivíduos normais sem alterações anatômicas e/ou funcionais do esôfago e/ou estômago, situações como o enchimento excessivo do estômago, a compressão do abdômen, a obesidade, a constipação intestinal, os exercícios físicos, a tosse, a inspiração profunda e o ato de evacuação acarretam a elevação da pressão intragástrica que pode superar a pressão no nível do EEI<sup>11</sup> (NETO, 2008).

Durante o relaxamento transitório do EEI o relaxamento transitório do esfíncter inferior do esôfago trata-se de um relaxamento ao nível do EEI que ocorre independentemente da deglutição e do peristaltismo esofágico, ocasionando queda abrupta da pressão ao nível do EEI.

O desenvolvimento e a gravidade da DRGE estão na contingência da presença de três fatores, que de acordo com Ferreira e Carvalho (2002)<sup>6</sup> podem ser listados como: Aumento da frequência dos episódios de refluxo: aumento do número de episódios do RTEEI, hipotensão do EEI, aumento da pressão intra-abdominal e perda dos

efeitos postura/gravidade; Aumento da duração dos episódios de refluxo: perda dos efeitos postura/gravidade, alterações do peristaltismo (primário e secundário) e diminuição da salivação; Aumento da lesividade do material refluído: ácido, pepsina, ácidos biliares (refluxo duodenogástrico) e tripsina (refluxo duodenogástrico).

Segundo Orenstein (2002)<sup>12</sup>, as alterações da barreira anti-refluxo podem ocasionar aumento da frequência enquanto que alterações no mecanismo de clareamento esofágico e na salivação ocasionam aumento da duração dos episódios de refluxo.

Segundo Koda (2007)<sup>10</sup> a Doença do Refluxo Gastroesofágico pode ser classificada em primária e secundária. Na primária é consequência de uma desordem primária de função da área gastrointestinal superior, isto é, quando existe disfunção no nível esofagogástrica. E a secundária é resultado de dismotilidade que acontece em desordens sistêmicas como deterioração neurológica ou esclerose. Também pode resultar de fatores mecânicos em jogo nas doenças crônicas do pulmão ou obstrução de rota aérea superior como em amigdalite crônica. Ocorre também quando existem causas subjacentes que predispoem ao RGE, tais como: infecções, distúrbios metabólicos, malformações congênitas, obstruções duodenogástricas, lesões do sistema nervoso central, intolerância à lactose, colagenoses, drogas, entre outras<sup>10</sup>.

As manifestações clínicas podem ser: ruminação, vômitos, regurgitações, eructação, dor, anemia e sangramentos, broncoespasmo, pneumonias de repetição e apneia, laringites, sinusites, otites entre outras. O vômito é o sintoma principal, encontrado em até 90% dos casos. Embora essa seja a manifestação mais frequente em crianças, menos de 20% do material refluído para o esôfago distal é regurgitado por lactentes com RGE. Essa, talvez, seja uma das justificativas para a ocorrência de outros sintomas associados ao refluxo patológico, como bronco espasmo, tosse noturna, irritabilidade, dor epigástrica, dentre outros<sup>13</sup>.

Segundo Nettina (2003)<sup>14</sup>, as manifestações clínicas da Doença do Refluxo Gastroesofágico em bebês são: vômitos do leite artificial ou do leite materno, regurgitação que podem ser forçadas e não em jatos, irritabilidade e choro excessivo com ou sem associação a vômitos, distúrbios do sono, arqueamento e enrijecimento, recusa de alimento, perda de peso ou falta de ganho de peso, desidratação, sintomas respiratórios recorrentes como tosse, sibilo, estridor e pneumonia, eventos com risco de vida aparente como episódios cianóticos (apnéico), diminuição da responsividade, flacidez, apneia e bradicardia, presença da Síndrome de Sandifer, que é uma postura distônica causada por refluxo, eructação.

Na maioria dos lactentes com DRGE, o distúrbio é leve e geralmente melhora com cerca de um ano de idade, exigindo apenas tratamento clínico. Se a DRGE for grave, e o tratamento não tiver êxito, podem ocorrer

múltiplas complicações. As estenoses do esôfago causadas pela esofagite persistente com fibrose constituem uma das complicações mais significativas. O distúrbio respiratório recorrente com pneumonia por aspiração representa outra complicação grave, constituindo uma indicação para cirurgia. O retardo do crescimento ocasionado pela DRGE quase sempre pode ser controlado através de tratamento e suporte nutricional<sup>15</sup>.

As complicações da DRGE resultam de refluxo frequente e sustentado de conteúdo gástrico na porção inferior do esôfago como a esofagite que é uma inflamação da mucosa esofágica assim como outros agravos. A descoberta de que ela pode ser uma causa maior de vários sinais e sintomas, como cólicas do lactente, desordens da alimentação, anemia, sangramentos e dor abdominal recorrente, levaram ao conhecimento atual de que a esofagite, na faixa etária pediátrica, apresenta diferentes etiologias e interações complexas. Em consequência disso, ela requer estratégias diagnósticas e terapêuticas igualmente complexas<sup>10</sup>.

De acordo com as pesquisas de Carvalho (2002)<sup>6</sup>, a esofagite de refluxo em bebês e crianças pode causar inúmeros sintomas, que são muitas vezes inespecíficos em lactentes. Nas crianças menores não costuma haver relação entre os sintomas e a intensidade da esofagite. As crianças maiores já apresentam sintomas semelhantes aos dos adultos e o diagnóstico torna-se fácil. A endoscopia do trato gastrointestinal alto, com múltiplas biópsias, é o exame de escolha na avaliação de lactentes e crianças com suspeita de esofagite. Alterações macroscópicas do esôfago, como eritema, erosões ou úlceras, facilitam o diagnóstico de esofagite e dirigem as biópsias para os locais mais prováveis de confirmar o diagnóstico. Por outro lado, uma endoscopia normal ou com alterações leves não exclui esofagite histológica.

Segundo as concepções de Nettina (2003)<sup>14</sup> o esôfago de Barrett a substituição de mucosa esofágica distal por um epitélio metaplásico potencialmente maligno causada por exposição crônica ao ácido.

As complicações respiratórias citadas em alguns estudos demonstram que até 50% dos pacientes com DRGE, definidos por pHmetria esofágica alterada, podem apresentar sintomas exclusivamente respiratórios, sem sintoma gastrointestinal<sup>11</sup>.

A asma brônquica e entre todas as manifestações atípicas da DRGE é a mais frequentemente citada. Alguns estudos mostram que a prevalência de DRGE e asma tem aumentado nos últimos anos, com demonstração de monitorização de pH intra-esofágico anormal variando de 47% a 64% em crianças e até 80% em adultos asmáticos, e com esofagite endoscópica em 39% desses adultos que foram submetidos ao estudo<sup>11</sup>.

Dentre as complicações otorrinolaringológicas já existem inúmeras descrições: sinusite crônica, adenoidite, laringite, disfagia orofaríngea, amigdalite crônica, otite

crônica, granuloma de corda vocal, estenose subglótica, laringomalácia, laringoespasmos e laringite recorrente. O mecanismo provável para essas complicações otolaringológicas ainda não está esclarecido, entretanto, levanta-se a hipótese da relação com DRGE em decorrência da característica comum entre todos eles: alteração da pHmetria intra-esofágica prolongada, muitas vezes associada com pHmetria hipofaríngea, e melhora dos sintomas após terapêutica para DRGE em crianças<sup>6</sup>.

Os objetivos principais da terapia da DRGE são aliviar os sintomas do paciente, promover crescimento e ganho de peso normal, evitar ou curar esofagite e prevenir complicações respiratórias e/ou outras associadas à presença crônica do conteúdo gástrico no esôfago<sup>11</sup>.

O tratamento da DRGE deve ser instituído de maneira progressiva, passo a passo, iniciando-se com medidas gerais e alterações nos hábitos de vida, passando por terapias medicamentosas e terminando muitas vezes em técnicas endoscópicas ou cirúrgicas, mais invasivas<sup>11</sup>.

As regurgitações, sem complicações, fazem parte do processo de transição, relacionadas à imaturidade do trato gastrointestinal. Os pais devem receber explicações simples sobre a causa, evolução natural, prognóstico e tratamento da doença. Às vezes, após orientação adequada, a frequência das regurgitações já diminui o risco de complicações posteriores<sup>6</sup>.

Os familiares devem ser envolvidos no tratamento, através de orientações e esclarecimentos sobre as complicações durante as internações e durante o tratamento domiciliar. Muitos acidentes podem ser evitados e complicações podem ser reduzidas ou sanadas a partir de uma boa orientação<sup>16</sup>.

O primeiro passo do tratamento da DRGE em lactentes é a orientação adequada dos pais sobre o que é a patologia, e que, na maioria das vezes, trata-se de um processo fisiológico sem maiores complicações<sup>11</sup>.

Dentre essas informações, destacam-se as medidas posturais e cuidados no manuseio da criança com DRGE. A seguir, são citadas as principais medidas sobre a DRGE para os pais<sup>16</sup>: apoiar o bebê nos braços durante a amamentação, com a cabeça e tronco alinhados, de forma que o abdômen da mãe toque o abdômen do bebê; as narinas do bebê devem ser liberadas para facilitar a respiração durante as mamadas. A boca do bebê deve abocanhar o mamilo e a aréola, o que impede que a criança engula muito ar. Não é recomendado amamentar com a criança em decúbito dorsal. Após as mamadas estimular a eructação para que todo o ar contido no estômago seja expelido pela boca. Não colocar para dormir imediatamente após as refeições e nem oferecer qualquer líquido na hora de dormir, devendo-se aguardar pelo menos 1 hora. Evitar ficar chacoalhando a criança após as mamadas e nos 30 minutos pós-mamadas, recomenda-se que as crianças portadoras de refluxo fiquem na posição

ereta evitando manobras que aumentem a pressão intra-abdominal. As roupas apertadas não devem ser usadas nos bebês e nem devem ser trocadas após as refeições, mas, se necessário, evitar apertar o abdômen. O bebê conforto deve ser evitado na posição semi-sentada, pois ocorre o aumento da pressão no abdômen favorecendo os episódios de refluxo; nos primeiros meses de vida colocar o lactente para dormir de lado, de preferência sobre o braço esquerdo e a cabeceira da cama em um ângulo de 30 a 45° sempre que possível<sup>16</sup>.

As modificações dietéticas para diminuir o RGE devem estar de acordo com as necessidades nutricionais da criança. Dentre as medidas recomendadas, o espessamento lácteo é a de maior eficácia, pois reduz o número de episódios de refluxo, porém, pode aumentar a duração do episódio, dificultando o esvaziamento do esôfago. Alimentos e medicamentos que diminuam o tônus do EEI ou aumentem a acidez gástrica, como frutas cítricas, alimentos gordurosos devem ser evitados, para não interferir no tratamento<sup>16</sup>.

Recomenda-se, em geral, cabeceira elevada a 30 graus e manutenção da criança ereta após mamar. Nenhum estudo demonstrou eficácia de elevações menores<sup>11</sup>.

Antes de iniciar um tratamento medicamentoso, algumas medidas podem ser tomadas, que de acordo com Ferreira (2001)<sup>17</sup> são: em lactentes evitar refeições volumosas e altamente calóricas; nas crianças maiores, evitar refeições volumosas, obesidade, alimentos gordurosos (que tornam mais lento o esvaziamento gástrico e diminuir a pressão no EEI), é importante evitar o consumo excessivo de alimentos tais como chocolate, refrigerantes, chá, café. Deve realizar refeições menores e com maior frequência, visto que provavelmente existe uma correlação entre volume gástrico e quantidade de refluxo.

O tratamento medicamentoso é indicado na DRGE e raramente indicado no refluxo fisiológico – somente quando interferir no conforto geral da criança (episódios muito frequentes). Em geral, usa-se por oito semanas<sup>11</sup>.

Os policinérgicos devem sempre ser combinados com antagonistas H<sub>2</sub> ou bloqueadores da bomba de prótons. São responsáveis pela melhora do esvaziamento gástrico, pelo reforço na tonicidade do esfíncter inferior do esôfago (E.I.E.) e a elevação na amplitude do peristaltismo<sup>16</sup>.

A bromoprida é um antagonista central e periférico da dopamina, metabolizada no fígado, excretada na urina. Exige cautela quando associada às drogas atropínicas e digoxina. Pode ocorrer espasmo muscular localizado ou generalizado, sonolência, cefaleia, calafrios generalizados, sonolência, calafrios, astenia, distúrbios visuais acomodativos<sup>16</sup>. Doses usuais encontram-se entre 0,1 mg/kg a 0,5mg/kg/d<sup>18</sup>.

A bromoprida aumenta o tônus e amplitude das con-

trações gástricas e relaxa o esfíncter pilórico, resultando no esvaziamento gástrico e aumento do trânsito intestinal. Possui também reconhecidas propriedades antieméticas. A principal ação da bromoprida está relacionada ao bloqueio dos receptores da dopamina-2 (D2) no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal<sup>19</sup>.

A domperidona é um antagonista dopaminérgico. Sua atividade deve-se ao aumento do peristaltismo e do esvaziamento gastroduodeno-jejunal. Atua normalizando a motilidade propulsora do esôfago, estômago e duodeno, reconduzindo o tônus e a peristalse aos padrões fisiológicos. Atua predominantemente a nível periférico, normalizando o esvaziamento incompleto ou tardio das vias biliares e possui ação antiemética completa. Devido à domperidona atravessar a barreira hematoencefálica de modo limitado, raramente causa efeitos colaterais extrapiramidais, por isto ser o de primeira escolha em encefalopatas<sup>16</sup>. Doses usuais encontram-se entre 0,4 a 0,6 mg/kg de 8/8h<sup>18</sup>.

E a ranitidina que é um antagonista de receptor H2 da histamina que atua pela inibição competitivamente com a ação da histamina através da ligação aos receptores H2 das células parietais do estômago, fazendo com que ocorra redução na secreção ácida gástrica<sup>16</sup>. As doses recomendadas são Recém-Nascido Prematuro 2mg/kg/d de 12/12h; neonatos: 2 a 4mg/kg/d de 8/8h ou 12/12h; 1 mês a 16 anos: 5-10mg/kg/d 12/12h (max300mg/dia) e Adultos: 150 mg de 12/12h (max 400mg/dia)<sup>18</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

Geralmente, o refluxo gastroesofágico na infância é uma condição benigna, que deve ser tratado através de orientações dietéticas e posturais. Porém, a doença do refluxo gastroesofágico tem aumentado sua prevalência, fazendo com que medidas terapêuticas medicamentosas utilizadas para prevenir complicações digestivas e extra-digestivas, melhorando a qualidade de vida do paciente.

O tratamento da DRGE tem como objetivo eliminar os sintomas, sanar a mucosa esofágica, tratando ou prevenido complicações, e consiste no controle do pH gástrico e do refluxo ácido. Os fármacos mais utilizados para a terapia medicamentosa são: os antagonistas dos receptores H2, indicados no controle do RGE moderado e os inibidores de Bomba de Prótons que são efetivos na prevenção e tratamento da Esofagite e do RGE moderado e grave.

## REFERÊNCIAS

- [01] Smeltzer SC. Tratado de Enfermagem Médico-cirúrgica. 9ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2002.
- [02] Tamez RN, Silva MJP. Enfermagem na UTI neonatal: assistência ao recém-nascido de alto risco. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- [03] Ferreira CT. Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria. 1 ed., São Paulo: MEDSI, 2003.
- [04] Ribeiro A. D. Métodos e técnicas de pesquisa bibliográfica. Porto Alegre: Sulina, 2007.
- [05] Spence, J. N.; Condutas em Gastroenterologia. Ed. Revinter, 1991.
- [06] Ferreira CT, Carvalho, E. Refluxo gastroesofágico na criança. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.
- [07] (MORRAES et al., O esôfago. In: Manual de gastroenterologia. 2a ed. São Paulo: Editora Roca: 2002, p. 67-82.
- [08] (CAMPOS, L. E. M. O. Doença do refluxo gastroesofágico. Condutas Terapêuticas em Gastro 2009;1: 4-11.
- [09] Eisig JN, Barbuti RC, Rodriguez TN, Rossini ARA, Ferreira Jr., AP. Condutas em Gastroenterologia. Ed. Revinter, 2004.
- [10] Koda YKL. Refluxo gastroesofágico em pediatria: São Paulo: EPM- Editora de Projetos Médicos, 2007.
- [11] (NETO, R. M. O. Presença de refluxo em pacientes com sintomas típicos de doença do refluxo gastroesofágico. Rev Assoc Med Bras. 2008; 53(2):152-7.
- [12] Orenstein SR. Controversies in pediatricgastroesophagealreflux. J. Pediatric Gastroenterology Nutricional. Vol. 14, 2002.
- [13] Penna FJ, Norton RS, Carvalho AST. Comparação entre uma fórmula infantil pré-espessada e fórmula de espessamento caseiro no tratamento do refluxo gastroesofágico. Jornal de Pediatria, 79 (1) 2003.
- [14] Nettina SM. Prática de enfermagem. 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- [15] Wong DL, Whaley LF. Enfermagem pediátrica: elementos essenciais à intervenção efetiva. 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- [16] Maffei HVL. Condutas em pediatria. Departamento de pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. 2ª edição. São Paulo: EPUB, 1999.
- [17] Ferreira CT. Doença do Refluxo Gastro-Esofágico - Tratamento em pediatria. Revista AMRIGS, Porto Alegre, 45 (1,2): 18-21, jan.-jun. 2001
- [18] Lotufo PA. Recomendações para o tratamento farmacológico da doença do refluxo Gastroesofágico (drge) em crianças. Portaria técnica HU-S No. 11, São Paulo, 2005.
- [19] Schellack G. Farmacologia – Uma abordagem Clínica. Ed. Fundamento. 1ª Ed. 2005.