UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA

(UFDPar)

CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO (CMRV)

CURSO DE MEDICINA

MANOELE MARIA ARAUJO DE SOUSA

PAPEL DO ESTROGÊNIO NA PROGRESSÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE) PARA O CÂNCER ESOFÁGICO EM MULHERES: UMA REVISÃO NARRATIVA

Parnaíba/PI

2025

MANOELE MARIA ARAUJO DE SOUSA

PAPEL DO ESTROGÊNIO NA PROGRESSÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE) PARA O CÂNCER ESOFÁGICO EM MULHERES: UMA REVISÃO NARRATIVA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal Do Delta do Parnaíba – UFDPar, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Lucas Antonio Duarte Nicolau

Parnaíba/PI

2025

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

S725p Sousa, Manoele Maria Araujo de

Papel do estrogênio na progressão da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) para o câncer esofágico em mulheres: uma revisão narrativa [recurso eletrônico] / Manoele Maria Araujo de Sousa. – 2025.

33 p.

TCC (Bacharelado em Medicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2025.

Orientação: Prof. Lucas Antonio Duarte Nicolau

1. Reflexo gastroesofágico. 2. Neoplasias esofágicas. 3. Mulheres. 4. Estrogênio. 5. Reflexo gastroesofágico. I. Nicolau, Lucas Antonio Duarte. II. Título.

CDD: 610

Elaborada por Adriana Luiza de Sousa Varão CRB-3/1493

ANEXO V

ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao(s) 11 dia(s) do mês de Dezembro de 2025, às 17 horas, em sessão pública na sala 276 da UFDPar, na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) professor(a) Lucas Antonio Duarte Nicolau e compostas pelos examinadores: (1) Ana Paula Rodrigues de Oliveira e (2) Leonam Costa Oliveira, o(a) aluno(a) Manoele Maria Araujo de Sousa apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Medicina da UFDPar-CMRV intitulado Papel do estrogênio na progressão da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) para o câncer esofágico em mulheres: Uma revisão narrativa como requisito curricular indispensável à integralização do curso. A Banca Examinadora após reunião em sessão reservada deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido Trabalho de Conclusão de Curso, divulgando o resultado formalmente ao(a) aluno(a) e aos demais presentes, e eu na qualidade de presidente da Banca lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo(a) aluno(a) orientado(a).

Lucas Antonio D. Nicolau
Orientador
Presidente da Banca

Ana Paula Rodrigues de Oliveira
Examinador 1

Leonam Costa Oliveira
Examinador 2

Manoele Maria A. de Sousa
Orientando(a)

ANEXO V

ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao(s) 11 dia(s) do mês de Dezembro de 2025, às 17 horas, em sessão pública na sala 276 da UFDPar, na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) professor(a) Lucas Antonio Duarte Nicolau e compostas pelos examinadores: (1) Ana Paula Rodrigues de Oliveira e (2) Leonam Costa Oliveira, o(a) aluno(a) Manoele Maria Araujo de Sousa apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Medicina da UFDPar-CMRV intitulado Papel do estrogênio na progressão da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) para o câncer esofágico em mulheres: Uma revisão narrativa como requisito curricular indispensável à integralização do curso. A Banca Examinadora após reunião em sessão reservada deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido Trabalho de Conclusão de Curso, divulgando o resultado formalmente ao(a) aluno(a) e aos demais presentes, e eu na qualidade de presidente da Banca lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo(a) aluno(a) orientado(a).

Lucas Antonio D. Nicolau
Orientador
Presidente da Banca

Ana Paula Rodrigues de Oliveira
Examinador 1

Leonam Costa Oliveira
Examinador 2

Manoele Maria A. de Sousa
Orientando(a)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a quem, desde o primeiro momento, prezou por me oferecer as melhores oportunidades da vida e me incentiva a ser grande até nas tarefas mais simples, a quem me ensina pelo exemplo que a vida requer de nós coragem para alcançar nossos sonhos e levantar os mais altos voos. Essa figura essencial é a minha amada mãe, Alba Mara Araújo Alves. Obrigada por tanto. As palavras parecem rasas perto do que sinto no peito pela sua figura. Você foi o ponto de partida, a motivação e é um dos meus "porquês" de acordar todos os dias e querer ser melhor do que ontem.

Agradeço à minha avó, Noêmia Ainoan Carvalho de Araújo, a personificação do afeto, quem enxerga em mim tamanha grandeza que eu não sei se sou digna. Obrigada, vovozinha, a senhora é meu maior exemplo de lealdade e de cuidado. Um dos meus maiores privilégios é saber que está comigo em vida para celebrarmos juntas as dádivas do presente.

Agradeço ao meu pai, Manoel Henrique de Sousa Neto, o pai mais orgulhoso de uma filha neste mundo e o que me enxerga para sempre como uma bebêzinha. Obrigada, pai, com o senhor aprendo a ser generosa, a saber que a felicidade reside nos detalhes e que o trabalho precisa ser um meio de devolver à sociedade as oportunidades que tive.

Agradeço ao meu noivo, Pedro Henrique Ximenes Gurgel, um acaso do destino que faz toda a caminhada até aqui ganhar mais sentido. Obrigada, meu bem, você é força, afeto, acolhimento e parceria essencial. Agradeço, também, aos meus filhos, Muad'Dib e Legolas, os salsichas mais amorosos do mundo, que me recebem todos os dias com o amor mais sincero do universo. Há dias em que a simples presença de vocês três em nosso lar, em silêncio, me preenche por completo.

Agradeço à minha irmã, Maria Luísa Cavalcanti Araújo, que me ensinou uma espécie de amor até então desconhecido. Você é definitivamente uma força motriz que me incentiva a crescer.

Agradeço às minhas amigas, que se mostram como afago em tantas situações e me lapidam como pessoa a cada troca sincera que podemos ter. Com vocês aprendo, me aprimoro, me inspiro, me elevo e me curo. O tempo de qualidade ao lado de vocês supre a minha alma e me coloca em rota novamente. O que seria de uma mulher sem seu time de outras grandes mulheres?

Obrigada Jéssica Line de Sousa Dias, sei que ter você como amiga é sinônimo de segurança, lealdade e parceria, você foi/é família. Obrigada Mônica Silva Ribeiro, você é exemplo de honestidade, integridade e disciplina, quem me convida a andar pelos melhores caminhos. Obrigada Helena Maria Ramos Guimarães, você é singularidade, certeza, alegria e inspiração, nossas trocas sinceras me preenchem e me engrandecem. Obrigada Anna Marina Faria de Melo, você é simpatia, poesia e sagacidade, saber que você me entende é reconfortante. Obrigada Marília Lages Lima Pinto Carvalho, você é a certeza de uma boa risada e de compreensão das minhas idiossincrasias.

Obrigada ao grupo Borá Galera Mulheres, cujas integrantes me orgulham e me inspiram fortemente, cada uma com seu jeito único e especial.

Obrigada ao Prof. Lucas Antonio Duarte Nicolau, responsável pela orientação deste Trabalho de Conclusão de Curso (TCC).

RESUMO

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) pode progredir para o Esôfago de Barrett (EB) e o Adenocarcinoma Esofágico (ACE), sendo esta progressão marcadamente mais prevalente em homens. Tal disparidade sugere a existência de um fator protetor feminino associado ao estrogênio. Este estudo objetivou analisar o papel do estrogênio na progressão da DRGE para o ACE em mulheres, através da síntese da literatura científica. O trabalho configura-se como uma Revisão Integrativa descritiva, utilizando uma estratégia de busca segmentada no PubMed. Após a triagem por critérios de elegibilidade, seis (6) artigos foram incluídos e submetidos à avaliação crítica, a partir de um universo inicial de 365 referências. Os resultados evidenciaram o potencial papel protetor do estrogênio em nível molecular, atuando no fortalecimento da barreira epitelial (ocludina) e na redução da inflamação local, o que explica a menor incidência de lesões graves em mulheres. Entretanto, o efeito sistêmico do hormônio mostrou-se paradoxal, sendo o uso de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) associado ao aumento do risco de sintomas da DRGE. Conclui-se que o estrogênio atua como um modulador significativo da suscetibilidade à DRGE. A integração desses achados reforça a necessidade de estratégias de rastreamento e tratamento individualizadas com base no sexo biológico.

Palavras-chave: Refluxo gastroesofágico. Neoplasias esofágicas. Mulheres. Estrogênio. Refluxo gastroesofágico.

ABSTRACT

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) can progress to Barrett's Esophagus (BE) and Esophageal Adenocarcinoma (EAC), with this progression being markedly more prevalent in men. This disparity suggests the existence of a female protective factor associated with estrogen. This study aimed to analyze the role of estrogen in the progression of GERD to EAC in women, through the synthesis of scientific literature. The work is structured as a descriptive Integrative Review, utilizing a segmented search strategy in PubMed. After screening based on eligibility criteria, six (6) articles were included and subjected to critical appraisal, drawn from an initial universe of 365 references. The results evidenced the potential protective role of estrogen at the molecular level, acting to strengthen the epithelial barrier (occludin) and reduce local inflammation, which explains the lower incidence of severe lesions in women. However, the systemic effect of the hormone was shown to be paradoxical, with the use of Hormone Replacement Therapy (HRT) associated with an increased risk of GERD symptoms. It is concluded that estrogen acts as a significant modulator of GERD susceptibility. The integration of these findings reinforces the need for individualized screening and treatment strategies based on biological sex.

Keywords: Gastroesophageal Reflux. Esophageal Neoplasms. Women. Estrogen.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estratégia de Busca Segmentada na Base de Dados PubMed……...17

Tabela 2 - Resumo dos principais achados de cada artigo……23

LISTA DE ABREVIATURAS

AB-PAS Alcian blue-periodic acid-schiff

ACE Adenocarcinoma Esofágico

CABP-9k Calbindin-D9K

CLDN 1 Claudina-1

CLDN 4 Claudina-4

DECS Descritor em Ciências da Saúde

DRGE Doença do Refluxo Gastroesofágico

DRE Doença de refluxo erosiva

DRNE Doença de refluxo não erosivo

E2 17β-Estradiol

EB Esôfago de Barrett

EEI Esfíncter Esofágico Inferior

ER*α* Receptor de estrogênio-alfa

GERD Gastro-esophageal reflux disease

GIS GERD Impact Scale

HCL Ácido Clorídrico

IC Intervalo de confiança

IL-1β Interleucina-1 beta

LILACS Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MESH Medical Subject Headings

MIF Fator Inibidor da Migração de Macrófagos

MPO Mieloperoxidase

mRNA RNA mensageiro

MUC2 Mucina 2

NCX1 Trocador Sódio-Cálcio 1

OCLN Ocludina

ON óxido nítrico

OR Odds Ratio

P4 Progesterona

PMCA1 ATPase de Ca^{2+} da Membrana Plasmática

PUBMED U.S. National Library of Medicine

qPCR PCR em tempo real quantitativa

TNF-α Fator de Necrose Tumoral alfa

TRH Terapia de Reposição Hormonal

WHOQOL-BREF World Health Organization Quality of Life Scale

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 11
2 REFERENCIAL TEÓRICO..... 13
2.1 Anatomia do esôfago..... 13
2.2 Doença do refluxo gastroesofágico..... 13
2.3 Relação entre DRGE e câncer de esôfago..... 14
2.3 Epidemiologia..... 14
3 OBJETIVOS..... 16
3.1 Objetivo geral..... 16
3.2 Objetivos específicos..... 16
4 METODOLOGIA..... 17
4.1 Tipo de estudo e delineamento..... 17
4.2 Estratégia de busca e extração dos dados..... 17
4.3 Critérios de Elegibilidade..... 18
4.4 Triagem e critérios de exclusão..... 18
4.5 Processo de Seleção e Síntese dos Dados..... 18
5 RESULTADOS..... 20
5.1. Prevalência de DRGE, esofagite e câncer esofágico segundo sexo:..... 20
5.2. Achados sobre o efeito do estrogênio no esôfago (in vivo e in vitro):..... 20
5.3. Impacto na qualidade de vida e correlação de sintomas..... 22
6 DISCUSSÃO..... 26
6.1 Limitações do estudo..... 28
7 CONCLUSÃO..... 30
REFERÊNCIAS..... 31

1 INTRODUÇÃO

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é caracterizada pela presença de sintomas ou lesões resultantes do refluxo de conteúdo gástrico ou duodenal para o esôfago e áreas supra esofágicas. Seu espectro sintomático é bastante variado, podendo ter um impacto mínimo ou, em casos mais graves, comprometer significativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados. A interpretação da DRGE pode variar de acordo com as técnicas empregadas no diagnóstico da condição (LIMA; COSTA; SANTOS, 2019).

Hodiernamente, essa doença acomete aproximadamente 13% da população mundial e 20% da população adulta nos países ocidentais com tendência de crescimento da sua prevalência mundial a partir de análises epidemiológicas recentes. (RICHTER; RUBENSTEIN, 2018)

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) pode ser classificada, a partir da análise endoscópica, em doença de refluxo erosiva (DRE) e doença de refluxo não erosiva (DRNE). A DRE pode potencialmente progredir para esôfago de Barrett (EB) e, consequentemente, pode evoluir para adenocarcinoma esofágico (ACE), enquanto a DRNE não leva a esse desfecho. Notavelmente, observou-se uma predominância masculina no espectro da DRE e uma predominância feminina na DRNE. Esses dados apontam que os homens são mais suscetíveis a danos físicos na mucosa esofágica, enquanto as mulheres apresentam uma percepção aumentada da dor. Nesse sentido, abordagens terapêuticas específicas para cada sexo parecem promissoras no que tange a um tratamento mais assertivo para DRGE (KIM ET AL., 2018)

O esôfago de Barrett (EB) é uma condição que aumenta o risco de desenvolver adenocarcinoma esofágico (ACE) de 30 a 125 vezes. Até o momento, é considerado seu único precursor (NGUYEN ET AL., 2021). Ser do sexo masculino é um dos fatores de risco para EB, sendo, inclusive, o gênero mais afetado por essa enfermidade e pelo ACE. (DONG ET AL., 2020). Dessa forma, fica claro a diferença entre os sexos no que tange ao acometimento por esses desfechos mais graves da DRGE.

A epidemiologia das enfermidades pertencentes ao espectro da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), bem como da própria DRGE, revela um ponto em comum significativo: são mais prevalentes em homens do que em mulheres, e, quando acometem as

mulheres, geralmente se manifestam em idades médias mais avançadas do que a idade média observada nos homens. Além disso, a gravidade dessas condições tende a ser mais pronunciada em mulheres de idade mais avançada, especialmente após a menopausa. Esse cenário tem levado à discussão sobre possíveis explicações endócrinas, particularmente no que tange ao papel do estrogênio na modulação desse processo (ASANUMA, IIJIMA,SHIMOSEGAWA, 2016).

Neste contexto, o objetivo deste estudo é investigar o papel do estrogênio na progressão da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) para adenocarcinoma esofágico em mulheres a partir da comparação com os homens, analisando seus efeitos protetores e as possíveis implicações para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes. Dado o aumento da prevalência dessas condições e as lacunas existentes no entendimento sobre o impacto hormonal, essa pesquisa é fundamental para o aprimoramento das abordagens clínicas, além de contribuir para o estímulo às ações focadas no diagnóstico precoce e na prevenção das complicações associadas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Anatomia do esôfago

O esôfago é, essencialmente, um tubo muscular que conecta a faringe ao estômago. Ele é dividido em três partes: cervical, torácica e abdominal. Em suas extremidades, tanto superior quanto inferior, o esôfago possui esfíncteres: o esfíncter esofágico superior, que separa o esôfago da faringe, e o esfíncter esofágico inferior (EEI), que delimita a sua junção com o estômago (DÂNGELO; FATTINI, 2011). Para adentrar no abdome, o esôfago atravessa o músculo diafragma, na região denominada diafragma crural, onde se conecta ao estômago. É importante ressaltar que a combinação do EEI, do diafragma crural e da conformação tipo válvula de aleta ("flap valve") da junção esofagogástrica (JEG) forma a barreira antirrefluxo, a qual, em pacientes com DRGE, apresenta funcionamento inadequado (LIMA; COSTA; SANTOS, 2019).

2.2 Doença do refluxo gastroesofágico

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é caracterizada pela presença de sintomas ou complicações associadas ao fluxo retrógrado do conteúdo gástrico para o esôfago. Embora um certo grau de refluxo seja fisiológico, o desenvolvimento da DRGE ocorre quando há maior exposição do esôfago ao suco gástrico ou quando o paciente possui um limiar de lesão epitelial e de percepção de sintomas reduzidos. O equilíbrio torna-se complexo entre a exposição ao refluxo, a resistência epitelial e a sensibilidade visceral, bem como pode ser alterado por distúrbios em fatores fisiológicos e anatômicos que promovem ou impedem o refluxo ou que protegem ou danificam o epitélio esofágico (TRACK; PANDOLFINO, 2018).

Em condições normais, o refluxo esofágico exacerbado é impedido pela barreira antirrefluxo, uma zona anatômica complexa composta por múltiplos componentes, dentre eles: o esfínter esofágico inferior, o diafragma crural e as estruturas de suporte da válvula de retalho gastroesofágica. Quando esses mecanismos de defesa são comprometidos, os efeitos negativos acumulam-se, resultando em um aumento dos episódios de refluxo, o que causa maior exposição esofágica ao suco gástrico. Existem fatores que auxiliam a limpar o refluxo e a proteger o epitélio esofágico, portanto a quebra dessas defesas favorece o desenvolvimento da DRGE. Contudo, vale destacar que complicações e sintomas também podem surgir em

indivíduos com refluxo considerado normal, quando há redução na resistência epitelial ou aumento da sensibilidade visceral. Dessa forma, fica evidente que a patogênese da DRGE é complexa e resulta da interação entre múltiplos fatores agressivos e protetores (HAYASHI ET AL., 2007).

2.3 Relação entre DRGE e câncer de esôfago

O mecanismo da carcinogênese esofágica ocorre por meio de um espectro de eventos que, frequentemente, inicia-se com esofagite erosiva de refluxo, seguida pela metaplasia de Barrett e, eventualmente, o desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico. A esofagite erosiva, uma complicação comum da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), é um dos fatores envolvidos na patogênese relacionada ao surgimento do esôfago de Barrett, caracterizado pela substituição epitélio escamoso normal por epitélio colunar especializado com células caliciformes. Essa condição aumenta o risco de progressão para adenocarcinoma esofágico, um tipo agressivo de câncer. Sob esse prisma, fica evidente a relação entre a DRGE e o adenocarcinoma esofágico, bem como a importância da intervenção precoce nas lesões pré-malignas para prevenir a evolução para formas mais graves (SHAHEEN ET AL., 2022).

Do ponto de vista histológico, os tumores malignos do esôfago são predominantemente de origem epitelial, destacando-se o carcinoma espinocelular (CEC) e o adenocarcinoma (ADC). Embora o CEC continue sendo o mais prevalente em muitos países, a incidência do ADC, localizado principalmente no terço distal do esôfago, tem aumentado significativamente. Esse crescimento chama a atenção, sobretudo pela associação com a alta prevalência da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e seu possível papel na carcinogênese esofágica. Em contrapartida, o CEC é mais frequente nos terços médio e superior do esôfago (LIMA; COSTA; SANTOS, 2019).

2.3 Epidemiologia

A esofagite associada a refluxo, o Esôfago de Barrett e o adenocarcinoma do esôfago (ACE) são mais comuns em homens brancos, apesar dos sintomas de DRGE serem igualmente prevalentes entre os gêneros (LIMA; COSTA; SANTOS, 2019). Tal cenário chama a atenção para o fato de as mulheres terem menor predominância em relação aos homens em doenças como: esofagite erosiva de refluxo, esôfago de Barret e adenocarcinoma de esôfago.

Cabe destacar que a DRGE pode ser classificada por meio de endoscopia digestiva alta em esofagite de refluxo erosiva e não erosiva. Estudos indicam que a não erosiva é mais comum em mulheres, enquanto a erosiva predomina em homens. No entanto, as mulheres com esofagite de refluxo erosiva tendem a relatar maior frequência e gravidade dos sintomas. Além disso, a incidência dessa enfermidade aumenta com a idade, sendo que homens são geralmente mais jovens quando diagnosticados. A gravidade também tende a ser maior em mulheres após a menopausa. De forma semelhante, a análise da epidemiologia do esôfago de Barret demonstrou uma prevalência em mulheres que começa a aumentar após os 60 anos, sendo o aumento mais acentuado no período pós-menopausa (ASANUMA, IIJIMA, SHIMOSEGAWA, 2016).

Ao que se refere ao adenocarcinoma esofágico, a prevalência é significativamente maior em homens do que em mulheres, independentemente do país ou etnia. No entanto, embora a incidência tenha aumentado em ambos os sexos, observa-se que, nas mulheres, o aumento é mais pronunciado após os 50 anos, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, que apresentam uma maior taxa de incidência em comparação aos homens, especialmente após os 80 anos. Em suma, as três enfermidades apresentam um ponto em comum no que tange a epidemiologia: o fato de a idade média das mulheres ser maior do que a dos homens acometidos (ASANUMA, IIJIMA, SHIMOSEGAWA, 2016).

Esses achados demonstram que as mulheres aparentam ter um fator protetor durante a idade reprodutiva, provavelmente, de cunho endócrino.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar o papel do estrogênio na progressão da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) para o Esôfago de Barrett (EB) e para o Adenocarcinoma Esofágico (ACE) em mulheres, a partir da síntese da literatura científica.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar as diferenças epidemiológicas na prevalência e no risco de progressão da DRGE, EB e ACE entre os sexos, utilizando essa comparação como base para a investigação do papel do estrogênio.
- Descrever os mecanismos moleculares e fisiológicos do estrogênio, incluindo sua influência na função da barreira epitelial e na modulação da inflamação.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo e delineamento

Trata-se de uma Revisão Integrativa de caráter qualitativo e descritivo. O objetivo foi sintetizar o conhecimento disponível sobre o papel do estrogênio na progressão da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) para formas mais graves. O processo de revisão foi conduzido por etapas sequenciais: definição dos critérios de elegibilidade; busca segmentada na literatura; seleção da amostra; avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos incluídos; e, por fim, a interpretação dos resultados e a síntese do conhecimento para fornecer uma visão abrangente sobre o tema investigado.

4.2 Estratégia de busca e extração dos dados

A coleta de dados concentrou-se na base de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed). Esta decisão foi motivada pela pesquisa exploratória inicial, na qual buscas realizadas em bases de dados secundárias (como LILACS, Web of Science, e Cochrane Library) retornaram um número insuficiente de artigos relevantes ou com baixa aderência aos descritores. O PubMed demonstrou ser a única base de dados capaz de prover o corpus bibliográfico necessário para cobrir todos os eixos temáticos propostos, validando a estratégia de busca segmentada para o tema específico.

Para a coleta, o tema foi segmentado em duas etapas distintas para garantir a identificação de artigos altamente específicos, cujos termos de busca e suas combinações estão detalhados na Tabela 1.

Tabela 1 – Estratégia de Busca Segmentada na Base de Dados PubMed

Eixo Temático	Descritores (Mesh e DeCS)	Estratégia de Combinação
1. Epidemiologia e Risco por Gênero	Epidemiology, Social Epidemiology, Esophageal Reflux, Gastroesophageal Reflux Disease, GERD	(Epidemiology OR Social Epidemiology) AND (Esophageal Reflux OR Gastroesophageal Reflux Disease OR GERD)
2. Mecanismos de Ação do Estrogênio	Estrogen, Estrogen Receptor Agonists, Esophageal Mucosa, Esophagus, Esophageal Reflux, GERD	(Estrogen OR Estrogen Receptor Agonists) AND (Esophageal Mucosa OR Esophagus) AND (Esophageal Reflux OR Gastroesophageal Reflux Disease OR GERD)

Período de Busca	Artigos publicados nos últimos 15 anos (2010 a 2025)	Filtro de data: 2010-2025

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

Após a realização das duas buscas e a reunião dos resultados, os artigos foram submetidos a uma rigorosa avaliação para inclusão final.

4.3 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos estudos originais e revisões sistemáticas publicados nos últimos 15 anos, nos idiomas inglês e português. Quanto ao conteúdo, foram considerados elegíveis:

- Estudos que abordassem a relação entre estrogênio e o espectro da doença, englobando Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), Esôfago de Barrett (EB) e Adenocarcinoma Esofágico (ACE).
- Estudos que investigassem os mecanismos fisiológicos ou hormonais do estrogênio na proteção esofágica, na modulação da inflamação ou na prevenção da progressão da DRGE para ACE, incluindo modelos experimentais (in vivo ou in vitro) e estudos em humanos.
- Estudos que estabelecessem uma relação de comparação epidemiológica entre a prevalência, a incidência ou o risco de progressão dessas doenças no sexo feminino e masculino.

4.4 Triagem e critérios de exclusão

Em contrapartida, os critérios de exclusão incluíram artigos que, após a leitura do resumo, não apresentassem relação direta com os eixos temáticos definidos, estudos publicados fora do período temporal estabelecido de 15 anos e trabalhos sem o texto completo.

4.5 Processo de Seleção e Síntese dos Dados

As duas buscas resultaram na identificação inicial de 365 artigos. Após a remoção de duplicatas e a leitura dos títulos e resumos, seis (6) artigos foram considerados elegíveis. Estes foram lidos na íntegra para a extração dos dados pertinentes e a análise qualitativa. As informações foram segmentadas conforme os eixos temáticos (epidemiologia, mecanismo de

proteção e achados clínicos) para possibilitar a síntese cruzada e a análise crítica apresentada na discussão.

5 RESULTADOS

5.1. Prevalência de DRGE, esofagite e câncer esofágico segundo sexo:

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) demonstra alta prevalência em países ocidentais, afetando aproximadamente um quinto da população adulta. Destaca-se a forte associação masculina com a lesão pré-maligna, o Esôfago de Barrett (EB), com estudos indicando que homens são até duas vezes mais acometidos por essa enfermidade do que mulheres. Essa tendência é corroborada por análises estatísticas que evidenciaram a prevalência consistentemente mais alta em homens para o EB: a chance de EB suspeito endoscopicamente foi 2,1 vezes superior (OR = 2,1; IC 95% 1,6–2,8) e, para os casos com confirmação histológica, a chance se mostrou 2,3 vezes maior em homens em comparação com mulheres (OR = 2,3; IC 95% 1,7–3,2). Ambos os resultados confirmam a significância estatística da associação positiva entre o sexo masculino e a presença de Esôfago de Barrett (EUSEBI et al., 2020)

No que tange ao câncer esofágico, tendo em vista que o esôfago de Barrett é a lesão pré-maligna desse câncer, por conseguinte, os homens também são predominantemente afetados por essa condição. Uma revisão sistemática recente sobre os fatores de risco para EB e AE demonstrou com alta confiança estatística e precisão, que ser do sexo masculino aumenta as chances de ter AE em 36\% (OR, 1,36; IC 95%, 1,19-1,57; $p < 0,001$) em comparação com o sexo feminino. (ANTONIOS et al. 2025)

5.2. Achados sobre o efeito do estrogênio no esôfago (in vivo e in vitro):

A diferença de suscetibilidade observada epidemiologicamente na esofagite de refluxo foi investigada em um estudo *in vivo* utilizando um modelo cirúrgico de refluxo ácido e exposição a óxido nítrico (ON) em ratos (MASAKA, T. et al, 2012). Ratos machos demonstraram ser significativamente mais suscetíveis ao agravamento da esofagite a partir da exposição ao ON, em comparação às fêmeas. Entretanto, fêmeas ovariectomizadas (modelo sem estrogênio endógeno) apresentaram aumento significativo da gravidade da esofagite quando submetidas às mesmas condições. A administração da forma biologicamente ativa do estrogênio (17β-estradiol) nessas fêmeas reverteu completamente a gravidade das lesões,

tornando-as até menores em comparação ao grupo controle (fêmeas com ovários intactos). A administração de 17α-estradiol (análogo que se liga ao receptor sem ativar a via de sinalização) não conferiu proteção. O tratamento com tamoxifeno (antagonista do receptor de estrogênio) em fêmeas com ovários intactos piorou expressivamente as lesões esofágicas. Notou-se também aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1β e MIF) na ausência de estrogênio, enquanto que a reposição desse hormônio relacionou-se à redução desses níveis. A administração de 17β-estradiol nos machos resultou em considerável redução das lesões morfológicas do esôfago e da atividade da mieloperoxidase (MPO), um marcador de inflamação neutrofílica.

Além desses achados, Honda et al. (2016) demonstrou uma melhora na função da barreira esofágica pela administração de 17β-estradiol. A partir de um modelo experimental *in vivo* usando coelhos machos, objetivando isolar e testar o efeito do estrogênio exógeno, pré-tratados com 17β-estradiol ou com placebo, no qual a mucosa esofágica excisada foi submetida ao contato com agentes irritantes (HCL e Nitrito de sódio modificado). O grupo de amostras de coelhos pré-tratados com estrogênio apresentou uma considerável atenuação da permeabilidade, da dilatação do espaço intercelular e da queda da resistência causadas pelos agentes irritantes utilizados. Ademais, foi observado também que expressão basal de ocludina no epitélio esofágico foi significativamente potencializada pela administração sistêmica de 17β-estradiol por 14 dias, sendo a ocludina uma das proteínas responsáveis pela junção oclusiva (célula a célula) do epitélio esofágico.

A influência do estrogênio no funcionamento esofágico também foi estudada a nível molecular. O estudo experimental em ratas hormonalmente imaturas tratadas com estradiol (E2), progesterona (P4) e antagonistas de ambos feito por Kim et. al (2017), a partir utilização de qPCR para medir os níveis de transcrição (mRNA), demonstrou que o estradiol (E2) aumentou a expressão do gene CABP-9k (Capacidade de ligação ao cálcio) e de MUC2 (mucina), enquanto reduziu a dos genes PMCA1 e NCX1 (Transportadores de Cálcio). Essa regulação mostrou-se ser específica, porque todos os efeitos regulatórios do E2 sobre a expressão gênica e proteica foram revertidos pelo seu antagonista, confirmando que a ação é mediada pelo receptor de estrogênio, sendo ele o receptor de estrogênio alfa (ER$\boldsymbol{\alpha}$). A imunofluorescência confirmou que há uma expressão abundante de CABP-9K, PMCA1 E

MUC2 na camada mucosa do esôfago, enquanto que o NCX1 está predominante na camada muscular e o ERα está presente em ambas as camadas. Após essa confirmação, pode-se visualizar por meio da coloração AB-PAS que o E2 aumentou significativamente a secreção de mucossubstâncias ácidas na camada mucosa, ação que foi revertida pelo seu antagonista. Já na camada muscular, o E2 e a P4 exerceram efeitos opostos em relação à contratilidade, o primeiro reduziu a contração do músculo liso esofágico e o segundo aumentou.

5.3. Impacto na qualidade de vida e correlação de sintomas

Kim et al. (2018) conduziram um estudo transversal utilizando uma amostra de 75 indivíduos (pacientes com doença do refluxo erosivo e não erosivo e controles assintomáticos), os quais foram submetidos à endoscopia com biópsia esofágica para análise da expressão de mRNA por qPCR dos genes relacionados à integridade da barreira epitelial (OCLN, CLDN1, CLDN4, ZO-1 e NK1R). Questionários padronizados, incluindo o GERD Impact Scale (GIS) e o World Health Organization Quality of Life Scale (WHOQOL-BREF), foram aplicados para avaliar os sintomas e o impacto na qualidade de vida. Em relação aos achados clínicos e de qualidade de vida, depreendeu-se que mulheres apresentaram maior intensidade de sintomas tanto em DRE quanto em DRNE, e maior comprometimento funcional, psicológico e prejuízo na qualidade de vida geral em comparação com os homens sintomáticos (ex: limitação das atividades diárias produtivas, ($p=0.001$). No que tange à expressão gênica, as alterações significativas foram observadas nos homens com DRE: estes exibiram redução da expressão de OCLN ($p=0.032$), e aumento na expressão de CLDN1 ($p=0.029$), CLDN4 ($p=0.021$) e NK1R ($p=0.001$). O estudo concluiu que não houve associação estatisticamente significativa entre a presença de sintomas de refluxo e a expressão de mRNA dos genes da barreira epitelial.

Os principais achados de todos os artigos explanados estão resumidos na tabela 2 a seguir.

Tabela 2 – Resumo dos principais achados de cada artigo

Ano	**Autor(es)**	**Principais achados pertinentes ao tema dos artigos**	
2012	Masaka *et al*;	Diferença de gênero na lesão esofágica	Ratos machos com esofagite de refluxo, na presença de NO exógeno, apresentaram uma área de lesão 3,5 vezes maior, uma pontuação de inflamação 50% mais alta e uma atividade de mieloperoxidase 80% maior em comparação com ratas fêmeas
		Função protetora do estrogênio	A substituição de 17β-estradiol atenuou o dano esofágico exacerbado em ratas ovariectomizadas e suprimiu o dano exacerbado em ratos machos. Este efeito foi mediado pelo recetor de estrogénio (visto que o 17α-estradiol, que se liga, mas não ativa a sinalização, não atenuou o dano)
		Mecanismo de ação	O estrogénio atenuou o dano tecidual via o receptor de estrogénio. A ação inibitória do estrogênio na inflamação esofágica foi sincronizada com as flutuações de algumas citocinas inflamatórias, especialmente o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNFα).
		Envolvimento potencial de mastócitos	A co-administração do estabilizador de mastócitos (cetotifeno) e do estrogênio em ratas ovariectomizadas não resultou em atenuação adicional da lesão esofágica, sugerindo que o estrogênio pode não ter efeito adicional sob condições de inativação dos mastócitos.
201	Honda *et al*.	Melhoria da função de barreira	O pré-tratamento com estrogénio (17β-estradiol) em coelhos machos atenuou significativamente a diminuição da resistência transmembranar e o aumento da permeabilidade epitelial induzidos por irritantes luminais (HCl ou nitrito de sódio acidificado) em experimentos de câmara de Ussing.
		Efeito na dilatação do espaço intercelular	A dilatação do espaço intercelular induzida por HCl luminal foi significativamente aliviada/atenuada pela administração de 17β-estradiol. Essa dilatação é considerada a característica mais precoce da DRGE.
		Potencialização da Ocludina	A expressão basal de ocludina (OCLN) no epitélio esofágico foi

			significativamente potencializada pela administração de 17β-estradiol. Em contraste, o pré-tratamento com 17β-estradiol não afetou a expressão basal de claudina-1 nem claudina-4. A expressão da ocludina foi quase completamente esgotada pela exposição ácida, mas o pré-tratamento com estrogênio manteve alguma expressão substancial.
2017	Kim *et al.*	Aumento da expressão	O nível transcricional de Cabp-9k (Calbindin-D9k) e Muc2 foi aumentado pelo E2 (17β-estradiol), mas não pela progesterona (P4). O efeito do E2 foi revertido pelo tratamento com o antagonista do estrogênio.
		Redução da expressão	Os níveis de mRNA de Pmca1 e Ncx1 (transportadores de cálcio) e de receptor de estrogénio-alfa (ERα) diminuíram em resposta ao E2. Este efeito inibitório foi revertido pelo antagonista do estrogênio.
		Localização proteica	CaBP-9k, PMCA1 e MUC2 foram localizados principalmente na camada mucosa. NCX1 foi expresso principalmente na camada muscular. O E2 regula a expressão de genes relacionados ao cálcio através de uma via mediada por ERα.
		Função de secreção de muco	A secreção de mucossubstâncias ácidas no esôfago foi aumentada pelo E2 e revertida pelo tratamento com antagonistas do estrogênio. O aumento da expressão de MUC2 e CaBP-9k, juntamente com a diminuição de PMCA1, sugere que o E2 induziu um aumento no nível de cálcio intracelular, resultando na secreção de mucossubstâncias dependente de cálcio
		Contração muscular	A contração do músculo liso do esôfago e o nível de mRNA de Mylk foram reduzidos pelo E2. A diminuição da contração muscular pode estar ligada à redução da expressão de NCX1 na camada muscular, o que indica baixos níveis de cálcio livre no citosol.
2018	Kim *et al*.	Sintomas e qualidade de vida	As pacientes femininas com DRGE (Erosiva/Não erosiva) foram mais afetadas pelos sintomas de refluxo e

			tiveram a sua qualidade de vida mais prejudicada do que os pacientes masculinos.
		Expressão de mRNA de Proteínas de Junções Apertadas	Os níveis de expressão de mRNA de ocludina foram significativamente mais baixos nos homens com Doença de Refluxo Erosiva em comparação com os controlos masculinos. Já os níveis de CLDN1 e CLDN4 (claudinas) e NK1R (recetor 1 de neurocinina, relacionado à neuroinflamação), exceto ZO-1, foram significativamente mais elevados nesse grupo em comparação com os controles masculinos.
		Sintomas vs Expressão Genética	A presença de sintomas de refluxo não esteve significativamente associada às alterações nos níveis de expressão das proteínas das junções.
2020	Eusebi *et al.*	A prevalência global de Esófago de Barrett (EB) histologicamente confirmado em indivíduos com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) foi de 7,2% (IC 95% 5,4% a 9,3%), variando de 3% a 14% de acordo com a região geográfica. A prevalência de EB foi significativamente maior em homens do que em mulheres, tanto para EB endoscopicamente suspeito (OR=2,1) quanto histologicamente confirmado (OR=2,3). Apenas 38,4% dos casos de EB endoscopicamente suspeito foram confirmados por histologia em indivíduos com sintomas de refluxo. A prevalência de displasia em casos de EB histologicamente confirmado foi de 13,9% (sendo 80,7% de baixo grau). A prevalência global de adenocarcinoma esofágico em pacientes com sintomas de refluxo gastroesofágico foi muito baixa (0,1%)	
2025	Antonios *et al.*	A meta-análise identificou o sexo masculino como um fato que aumenta a chance de diagnóstico de EB. O risco é de OR 1,36 (IC 95%, 1,19 - 1,57; $P < 0,001$)	

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

6 DISCUSSÃO

O achado central desta revisão bibliográfica, que buscou analisar o impacto do estrogênio na suscetibilidade e progressão da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) por meio das diferenças de gênero, demonstrou que homens estão predominantemente associados às formas mais graves da doença, como o Esôfago de Barrett (EB) e o Adenocarcinoma Esofágico (ACE). Os resultados consolidados apontam para o 17β-estradiol como um fator protetor significativo, capaz de reverter lesões e potencializar a função de barreira em modelos experimentais. Nesse sentido, a literatura analisada endossa fortemente a ação protetora do estrogênio em níveis biológicos e epidemiológicos. No entanto, a translação clínica para a prática terapêutica ainda permanece desafiadora e com evidências conflitantes, exigindo investigação adicional. A busca pela explicação envolvida nas discrepâncias epidemiológicas vistas é de suma importância, porque podem apontar novos rumos terapêuticos para essas doenças, inclusive, de forma específica para cada gênero. (ANTONIOS et al., 2025; EUSEBI et al., 2018; HONDA et al., 2016; MASAKA et al., 2014; SALEH et al., 2022).

A forte associação da doença grave com o sexo masculino aponta para os mecanismos de proteção conferidos pelo estrogênio 17β-estradiol. Em nível celular, o hormônio atua diretamente no epitélio esofágico, potencializando a quantidade de proteínas de junção oclusiva, como a ocludina, o que mantém as células mais unidas e reduz a permeabilidade para agentes irritantes presentes no lúmen esofágico (HONDA et al., 2016). Essa ação pode explicar o fato de as mulheres serem menos acometidas pela forma erosiva da DRGE. Ademais, o estrogênio aumenta a produção e secreção de muco substâncias protetoras da mucosa, conferindo fortalecimento da barreira pré-epitelial. Além desses benefícios de barreira, a proteção é mediada pela redução da inflamação, notada pela diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias localmente e da atividade da mieloperoxidase, proteção essa que foi perdida por fêmeas ovariectomizadas e que não é observada em machos. É fundamental, contudo, avaliar a transponibilidade desse achado, uma vez que o modelo experimental de Masaka et al. (2014) verificou tais achados apenas devido à exposição ao óxido nítrico (ON) como agente irritante. Isso levanta o questionamento se os mecanismos

protetores observados seriam igualmente eficazes contra outros fatores irritativos presentes no refluxo gástrico, como o ácido e a pepsina, ou se seriam específicos para agressões mediadas por nitritos (MASAKA et al., 2014).

Entretanto, a evidência indica que o efeito protetor local do estrogênio parece ser distinto de sua ação sistêmica. O uso da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em mulheres pós-menopáusicas associa-se a um maior risco de desenvolver DRGE, Esôfago de Barrett e estenose esofágica (SALEH et al., 2022). Esse paradoxo pode ser explicado pela ação do hormônio na camada muscular esofágica: demonstrou-se que o estrogênio reduz a contração do músculo liso (KIM et al., 2017). Essa redução pode levar a uma diminuição na pressão basal do Esfíncter Esofágico Inferior (EEI), comprometendo a função de válvula e aumentando a frequência de refluxo ácido. Dessa forma, o aumento na carga de refluxo, devido à falha mecânica, pode superar o benefício da proteção conferida pelo estrogênio ao nível do epitélio, resultando na exacerbação da doença. Tais achados tornam de suma importância novos estudos para compreender o balanço entre os efeitos local e sistêmico desse hormônio.

Em contraste com a maior prevalência de lesões graves e câncer em homens, os achados clínicos indicam uma dissociação de sintomas e lesão na DRGE. Observou-se que mulheres relatam maior intensidade de sintomas e um maior prejuízo na qualidade de vida (Kim et al., 2018), mesmo estando menos associadas à esofagite erosiva. Tal dissociação sugere que o sexo feminino possa ter uma maior predominância da Doença do Refluxo Não Erosiva, cuja fisiopatologia frequentemente envolve a hipersensibilidade visceral ou o comprometimento mínimo da barreira que, embora não cause lesão macroscópica, ativa vias de percepção dolorosa mais intensas.

A diferença na progressão para lesão erosiva, por sua vez, é explicada pela falha na barreira epitelial observada nos homens com DRE: estes apresentaram uma redução da expressão da Ocludina (OCLN) – a proteína de selamento mais eficaz – e um aumento compensatório, porém ineficaz, de Claudina-1 (CLDN1) e Claudina-4 (CLDN4) (Kim et al., 2018). Essa desorganização é um forte indicador de ruptura da barreira epitelial, o que permite a penetração do ácido e a progressão para as formas mais graves da doença, reforçando a ausência da proteção epitelial conferida pelo estrogênio. Embora o estudo de

Kim et al. (2018) não tenha encontrado correlação estatística entre sintomas e a expressão gênica, o achado de aumento na expressão do receptor NK1R em homens com DRE sugere que diferentes vias moleculares podem mediar os sintomas em cada gênero.

A despeito da relevância da reunião de artigos apresentada, é importante destacar as limitações enfrentadas nesta revisão. Por se tratar de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo, há um potencial viés de seleção dos estudos, o que se configura como uma limitação metodológica. Além disso, a dependência de dados provenientes de estudos in vitro e modelos animais (ratos e coelhos) impõe restrições à extrapolação direta dos mecanismos protetores do estrogênio para a prática clínica humana. A principal lacuna identificada na literatura reside na ausência de estudos de intervenção focados no eixo hormonal em humanos: ainda faltam dados que esclareçam o balanço preciso entre a proteção local do 17β-estradiol no epitélio e seus efeitos sistêmicos, como o relaxamento do Esfíncter Esofágico Inferior (EEI).

Adicionalmente, as análises que correlacionaram os sintomas e a expressão gênica em mulheres podem ter sido influenciadas por limitações no desenho amostral. O estudo de Kim et al. (2018) incluiu participantes com diferentes status hormonais (três mulheres pré-menopausa no grupo controle, enquanto as demais eram menopausadas). Dado o papel comprovado do estrogênio na integridade da mucosa, a diferença de disponibilidade hormonal nessas mulheres pode configurar um importante viés de confusão, dificultando a interpretação precisa das diferenças na expressão de proteínas de junção em relação ao gênero.

Em última análise, esta revisão contribui para um entendimento mais aprofundado das discrepâncias de gênero na DRGE, reforçando a ideia de que a estratégia terapêutica, seja ela de prevenção ou rastreamento para Esôfago de Barrett e Câncer Esofágico, deve ser cada vez mais individualizada e baseada no sexo biológico e no perfil hormonal dos pacientes.

6.1 Limitações do estudo

É importante destacar que todas as etapas deste estudo, como seleção e análise foram feitas por um único pesquisador, o que pode resultar em viés de seleção e interpretação,

trabalhos futuros poderão utilizar revisões em dupla checagem para minimizar esses vieses. Apesar dos achados relevantes, a presente revisão possui limitações intrínsecas ao seu desenho. A restrição da busca à única base de dados PubMed, embora justificada pela baixa aderência do tema em bases secundárias, limita a abrangência da evidência. Adicionalmente, grande parte do conhecimento sobre os mecanismos do estrogênio provém de modelos animais, o que impõe cautela na transposição direta para a clínica humana.

7 CONCLUSÃO

A revisão confirmou um dimorfismo sexual evidente na Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE). O sexo masculino apresenta maior risco de progressão para formas graves, como o Esôfago de Barrett (EB) e o Adenocarcinoma Esofágico (ACE), enquanto as mulheres relatam mais sintomas e pior qualidade de vida, o que sugere uma maior prevalência da forma não erosiva. Os mecanismos biológicos subjacentes a essa disparidade apontam para a ação protetora do 17β-estradiol, que fortalece a barreira epitelial esofágica e confere atividade anti-inflamatória, conforme evidenciado em modelos experimentais. Em contraste, a falha na barreira, marcada pela redução da ocludina, está associada à doença erosiva em homens. Entretanto, a translação clínica da evidência é complexa. O paradoxo da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) – que se associa ao aumento do risco de DRGE – sugere que o efeito sistêmico do estrogênio, ao relaxar o músculo liso e comprometer o Esfíncter Esofágico Inferior, pode anular sua proteção local. Tais achados reforçam a necessidade de cautela na interpretação e aplicação desses dados. Em suma, este trabalho consolida a evidência sobre o papel do gênero na DRGE, contribuindo para um entendimento mais aprofundado dos mecanismos envolvidos. As implicações futuras indicam a urgência em desenvolver estratégias de tratamento individualizadas e sexo-específicas, buscando o balanço entre a proteção hormonal local e seus efeitos sistêmicos.

REFERÊNCIAS

ANTONIOS, K. **et al.** Risk Factors for the Development of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cancer Reports (Hoboken)**, Hoboken, v. 8, n. 3, e70168, mar. 2025. **Disponível em:** https://doi.org/10.1002/cnr2.70168. **Acesso em:** 23 out. 2025.

ASANUMA, Kiyotaka. Gender difference in gastro-esophageal reflux diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 5, p. 1800, 2016. **Disponível em**: https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i5.1800. **Acesso em:** 23 out. 2025.

DÂNGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**. 3. ed. rev. ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

DONG, J. **et al.** Sex-Specific Genetic Associations for Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 159, n. 6, p. 2065-2076.e1, dez. 2020. **Disponível em:** https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.052. **Acesso em:** 22 out. 2025.

EUSEBI, L. H. **et al.** Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. **Gut**, London, v. 67, n. 3, p. 430-440, mar. 2018. **Disponível em:** https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589. **Acesso em:** 23 out. 2025.

GHONEIM, S. et al. Effect of Hormonal Replacement Therapy on Gastroesophageal Reflux Disease and its Complications in Postmenopausal Women. C**linical Gastroenterology and Hepatology**, New York, v. 21, n. 2, p. 549-551.e3, fev. 2023. **Disponível em:** https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.058. Acesso em: 16 out3. 2025.

HAYASHI, Yoshinori et al. Mechanisms of Acid Gastroesophageal Reflux in the Japanese Population. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 53, n. 1, p. 1-6, 3 nov. 2007. **Disponível em**: https://doi.org/10.1007/s10620-007-0038-4. **Acesso em:** 6 dez. 2024.

HONDA, J. et al. Estrogen Enhances Esophageal Barrier Function by Potentiating Occludin Expression. **Diseases of the Digestive Sciences**, New York, v. 61, n. 4, p. 1028-1038, dez. 2016. **Disponível em**: https://doi.org/10.1007/s10620-015-3980-6. Acesso em: 15 out. 2025.

https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i5.1800. Acesso em: 30 nov. 2024.

KIM, J. J. et al. Comparação dos níveis de expressão de mRNA de genes relacionados a proteínas de junção estreita entre pacientes do sexo masculino e feminino com doença do refluxo gastroesofágico. **Gut and Liver**, Seoul, v. 12, n. 4, p. 411-419, jul. 2018. **Disponível em:** https://doi.org/10.5009/gnl17419. Acesso em: 15 out. 2025.

KIM, K. et al. Effects of estrogen on esophageal function through regulation of Ca^{2+} proteins. **Journal of Gastroenterology,** Tokyo, v. 52, n. 8, p. 929-939, jan. 2017. **Disponível em:** https://doi.org/10.1007/s00535-016-1305-y . Acesso em: 15 out. 2025.

KIM, Y. S.; KIM, N.; KIM, G. H. Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, Busan, v. 22, n. 4, p. 575-588, out. 2016. **Disponível em:** https://doi.org/10.5056/jnm16138. **Acesso em:** 17 out. 2025.

LIMA, J. M.; COSTA, J. I.; SANTOS, A. **Gastroenterologia e hepatologia: Sintomas, Sinais, Diagnóstico e Tratamento.** 2. ed. Fortaleza, CE: Edições UFC, 2019. 1004 p. ISBN:978-85-7282-773-7.

MASAKA, T. et al. Gender differences in esophageal mucosal injury in a reflux oesophagitis model of rats. **Gut**, London, v. 62, n. 1, p. 6-14, jan. 2012. **Disponível em:** https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301389. **Acesso em:** 15 out. 2025.

NGUYEN, T. H. et al. Prevalence of Barrett's esophagus and application of society screening guidelines in a primary care–referred nonveteran U.S. population. **Gastrointestinal Endoscopy**, St. Louis, v. 93, n. 2, p. 409-419.e1, 2020/2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.032. **Acesso em:** 22 out. 2025.

POHL, H. et al. Fatores de risco no desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 108, n. 2, p. 200-207, fev. 2013. **Disponível em:** https://doi.org/10.1038/ajg.2012.387. **Acesso em:** 16 out. 2025.

RICHTER, J. E.; RUBENSTEIN, J. H. Apresentação e epidemiologia da doença do refluxo gastroesofágico. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 154, n. 2, p. 267-276, jan. 2018. **Disponível em:** https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.045. **Acesso em:** 30 out. 2025.

SHAHEEN, Nicholas J. et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. **American Journal of Gastroenterology**, v. 117, n. 4, p. 559-587, abr. 2022. **Disponível em:** https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680. **Acesso em:** 30 nov. 2024.

SHAQRAN, T. M. **et al.** Epidemiology, Causes, and Management of Gastro-esophageal Reflux Disease: A Systematic Review. **Cureus**, New York, v. 15, n. 10, e47420, out. 2023. **Disponível em:** https://doi.org/10.7759/cureus.47420. **Acesso em:** 22 out. 2025.

TACK, Jan; PANDOLFINO, John E. **Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology**, v. 154, n. 2, p. 277-288, jan. 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.047. Acesso em: 30 nov. 2024.