



**A INTERLIGAÇÃO ENTRE O FATOR TREFOIL E A DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO (DRGE): UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**THE INTERCONNECTION BETWEEN THE TREFOIL FACTOR AND GASTROESOPHAGEAL
REFLUX DISEASE (GERD): A LITERATURE REVIEW**

**LA INTERCONEXIÓN ENTRE EL FACTOR TRÉBOL Y LA ENFERMEDAD POR REFLUJO
GASTROESOFÁGICO (ERGE): UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA**

Beatryz Vitória Araújo dos Santos¹, Pedro Henrique de Oliveira Cavalcante¹, Kerolayne de Melo Nogueira¹

e575424

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i7.5424>

PUBLICADO: 07/2024

RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é caracterizada pelo retorno do conteúdo alimentar do estômago para o esôfago e pode ser explicada pelo relaxamento do esfíncter esofágico inferior (EEI) de forma transitória que possibilita o retorno do ácido, causando lesões características da DRGE no estômago. Além disso, o fator trefoil (TFF) e sua família, a qual é composta pelos peptídeos TFF1, TFF2 e TFF3, têm propriedades benéficas capazes de comandar respostas contra patógenos, lesões ou ameaças. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura estruturada com base no desenvolvimento do problema estabelecido, onde foram buscados nas bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PUBMED (*National Library of Medicine*) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) a partir dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Fatores Trefoil”, “Refluxo Gastroesofágico”, em português, e “*Trefoil Factors*”, “*Gastroesophageal Reflux*”, em inglês, interconectados pelos operadores booleanos “and” e “or”, compreendendo sete (7) trabalhos científicos. Com isso, foi encontrado que o TFF2 e TFF3 induzem a liberação de interleucinas (IL), como a IL-6 e IL-8. Assim, como é comprovado o papel destas duas citocinas pró-inflamatórias na DRGE, os TFFs têm possibilidade de atuar na promoção da inflamação proporcionada pela referida doença. Conclui-se, portanto, que mesmo com uma quantidade de estudos limitadas, foi possível identificar uma correlação entre o fator trefoil e a doença do refluxo gastroesofágico, uma vez que o peptídeo TFF3 estava presente em biópsias da região cárdia de indivíduos com essa patologia, causando a inflamação da junção gastroesofágica.

PALAVRAS-CHAVE: Refluxo gastroesofágico. Fator trefoil. Doença do refluxo.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is characterized by the return of food contents from the stomach to the esophagus and can be explained by the relaxation of the lower esophageal sphincter (LES) in a transient way that allows the acid to return, causing lesions characteristic of GERD in the stomach. Furthermore, trefoil factor (TFF) and its family, which is made up of the peptides TFF1, TFF2 and TFF3, have beneficial properties capable of commanding responses against pathogens, injuries or threats. This is an integrative review of the literature structured based on the development of the established problem where they were searched in the SciELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED (National Library of Medicine) and VHL (Virtual Health Library) databases from the following Health Sciences Descriptors (DeCS): “Fatores Trefoil”, “Gastroesophageal Reflux”, in Portuguese, and “Trefoil Factors”, “Gastroesophageal Reflux”, in English, interconnected by the Boolean operators “and” and “or”, comprising seven (7) scientific works. Therefore, it was found that TFF2 and TFF3 induce the release of interleukins (IL), such as IL-6 and IL-8. Thus, as the role of these two pro-inflammatory cytokines in GERD is proven, TFFs have the possibility of acting in promoting the inflammation caused by this disease. It is concluded, therefore, that even with a limited number of studies, it was possible to identify a correlation between the trefoil factor and gastroesophageal reflux disease, since the TFF3 peptide was present in biopsies from the cardia region of individuals with this pathology, causing inflammation of the gastroesophageal junction.

KEYWORDS: *Gastroesophageal reflux. Trefoil factor. Reflux disease.*

¹ Faculdade Pitágoras de Bacabal.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A INTERLIGAÇÃO ENTRE O FATOR TREFOIL E A DOENÇA DO REFLUXO GÁSTRICO
SOFÁGICO (DRGE): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Beatryz Vitória Araújo dos Santos, Pedro Henrique de Oliveira Cavalcante, Kerolayne de Melo Nogueira

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se caracteriza por el retorno del contenido de los alimentos desde el estómago al esófago y puede explicarse por la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) de forma transitoria que permite que el ácido regrese, provocando lesiones características de ERGE en el estómago. Además, el factor trébol (TFF) y su familia, formada por los péptidos TFF1, TFF2 y TFF3, tienen propiedades beneficiosas capaces de ordenar respuestas contra patógenos, lesiones o amenazas. Se trata de una revisión integradora de la literatura estructurada a partir del desarrollo del problema planteado, la cual fue buscada en las bases de datos SciELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED (National Library of Medicine) y BVS (Virtual Health Library). Por tanto, se encontró que TFF2 y TFF3 inducen la liberación de interleucinas (IL), como IL-6 e IL-8. Así, como está comprobado el papel de estas dos citoquinas proinflamatorias en la ERGE, los TFFS tienen la posibilidad de actuar en la promoción de la inflamación provocada por esta enfermedad. Se concluye, por tanto, que incluso con un número limitado de estudios fue posible identificar una correlación entre el factor trébol y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ya que el péptido TFF3 estuvo presente en biopsias de la región del cardias de individuos con esta patología, provocando inflamación de la unión gastroesofágica.

PALABRAS CLAVE: Reflujo gastroesofágico. Factor trébol. Enfermedad por reflujo.

1. INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) representa uma das patologias gastrointestinais mais habituais da prática médica, sendo caracterizada pelo retorno do conteúdo alimentar do estômago para o esôfago. Ela pode ser explicada por diversos fatores, mas o principal é o relaxamento do esfíncter esofágico inferior (EEI) de forma transitória, que possibilita o retorno do ácido, podendo causar lesões no estômago, as quais levam ao aparecimento dos sinais e sintomas da DRGE (Chhabra; Ingole, 2022).

Quanto à classificação, os sinais e sintomas da DRGE dividem-se em típicos e atípicos. As manifestações clínicas mais recorrentes são pirose e regurgitação ácida. A pirose é definida como a impressão de queimação retroesternal, que circula do manúbrio esternal à base do pescoço, podendo alcançar até a garganta. Já a regurgitação ácida, é caracterizada pelo regresso do material ácido ou do alimento para a cavidade bucal. Os sintomas atípicos ou extraesofágicos incluem dor torácica não coronariana, manifestações respiratórias, otorrinolaringológicas e orais. As mais observadas são tosse crônica, asma, pneumonia, pigarro, bronquiectasia, rouquidão laríngea, otite, sinusite, erosão dentária, halitose e aftas (Júnior *et al.*, 2023; Nóbrega *et al.*, 2023).

O fator trefoil (TFF) e sua família, a qual é composta pelos peptídeos TFF1, TFF2 e TFF3, contém diversas características bioquímicas importantes, bem como funções únicas. Assim, esses peptídeos possuem efeitos bastante significativos no corpo humano e são expressos no trato respiratório, cérebro e sistema gastrointestinal (GI) onde as células produtoras de mucina fazem sua excreção. Estes, por sua vez, têm propriedades benéficas capazes de comandar respostas contra patógenos, lesões ou ameaças (Fabisiak *et al.*, 2019).

A expressão dos peptídeos TFF ocorre ao longo do trato gastrointestinal e varia conforme a localização do trato. Dessa forma, cada peptídeo é formado por genes diferentes e têm funções únicas no sistema digestivo humano. Enquanto o TFF1 é produzido pelas células faveolares da



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A INTERLIGAÇÃO ENTRE O FATOR TREFOIL E A DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Beatryz Vitória Araújo dos Santos, Pedro Henrique de Oliveira Cavalcante, Kerolayne de Melo Nogueira

mucosa gástrica, o TFF2 é produzido nas células mucosas do colo do fundo e nas células basais do antro, piloro e duodeno. Já o TFF3, é expresso nas células beta pancreáticas, células epiteliais do ducto biliar e células caliciformes do intestino. Logo, cada um pode compreender respostas diferentes de acordo com a doença (Fabisiak *et al.*, 2019).

Objetivo Geral

Compreender a relação entre o fator trefoil e a doença do refluxo gastroesofágico, assim como seus aspectos fisiopatológicos e efeitos no corpo humano.

Objetivos Específicos

- Conhecer o fator trefoil e suas funcionalidades na saúde gástrica.
- Descrever a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e suas implicações.
- Analisar a relação entre os peptídeos TFF e a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).

Justificativa

Esse estudo é importante, pois conhecer a relação do fator trefoil e a doença do refluxo gastroesofágico possibilita entender o curso dessa patologia, o que pode causar e como esses peptídeos interferem na ocorrência da DRGE. Dessa forma, pode ser possível a criação de novos tratamentos para doença e assim melhorar a saúde de pacientes.

2. RESULTADOS

Os artigos originais utilizados para serem base desse trabalho foram selecionados a partir de intensa pesquisa nas bases de dados SciELO, PUBMED e BVS, considerando aqueles que tivessem correlação entre o Fator Trefoil e a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE). Neste caso, selecionou-se sete artigos originais e mais relevantes dos últimos anos, tanto em inglês quanto português, a fim de que a construção desse novo artigo seja feita de maneira clara e objetiva. Portanto, essa seleção rígida é de extrema importância, uma vez que pode proporcionar um estudo mais eficiente e interessante ao futuro leitor. Abaixo, no quadro 1 segue a descrição dos artigos selecionados:



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

A INTERLIGAÇÃO ENTRE O FATOR TREFOIL E A DOENÇA DO REFLUXO GASTROE
SOFÁGICO (DRGE): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Beatriz Vitória Araújo dos Santos, Pedro Henrique de Oliveira Cavalcante, Kerolayne de Melo Nogueira

Quadro 1: Artigos selecionados

Autores	Título	Ano
Adam Fabisiak Adrian Bartoszek Grzegorz Kardas Natalia Fabisiak Jakub Fichna	<i>Possible application of trefoil factor family peptides in gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus</i>	2019
Rogério Gomes Rossignoli Júnior Marina Castro Rodrigues Laura Menegato Brito Lucas Valadares Motta Thiago Azevêdo Alves Luísa Alves Villarino Silva Natalia Corrêa Pereira Caroline Antonia Gontijo da Fonseca Izadora Silva Alvarenga	Doença do Refluxo Gastroesofágico: fisiopatologia, manifestações clínicas e abordagem terapêutica	2023
Pratyaksh Chhabra Nishikant Ingole	<i>Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Highlighting Diagnosis, Treatment, and Lifestyle Changes</i>	2022
Aimée Teixeira dos Santos MEIRA Davi TANAJURA Irineu dos Santos VIANA	Avaliação clínica e endoscópica em pacientes com sintomas gastroesofágicos	2019
Ulrich Peitz Irina Kouznetsova Thomas Wex	<i>TFF3 expression at the esophagogastric junction is increased in gastro-esophageal reflux disease (GERD)</i>	2004



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A INTERLIGAÇÃO ENTRE O FATOR TREFOIL E A DOENÇA DO REFLUXO GASTROE
SOFÁGICO (DRGE): UMA REVISÃO DE LITERATURA
Beatryz Vitória Araújo dos Santos, Pedro Henrique de Oliveira Cavalcante, Kerolayne de Melo Nogueira

Ingrid Gebert Michael Vieth Albert Roessner Werner Hoffmann Peter Malfertheiner		
Katharina Krüger Sebastian Schmid Friedrich Paulsen Anita Ignatius Patricia Klinger Thilo Hotfiel Bernd Swoboda Kolja Gelse	<i>Trefoil Factor 3 (TFF3) Is Involved in Cell Migration for Skeletal Repair</i>	2019
Ziyang Lin Xiaofen Wan Tao Zhang Hongyan Huo Xiaoyu Zhang Kunping Li Weijian Bei Jiao Guo Yiqi Yang	<i>Trefoil factor 3: New highlights in chronic kidney disease research</i>	2022

3. DISCUSSÃO

A DRGE é considerada uma patologia multifatorial, e sua fisiopatologia engloba o retorno de agentes como pepsina, sais biliares, ácido clorídrico e pancreases ao esôfago de modo a lesar a mucosa deste órgão. Nesse sentido, foi possível observar que o relaxamento transitório do EEI é uma das causas mais importantes e necessita de um maior cuidado, uma vez que para acontecer essa enfermidade é preciso comprometer a barreira contra esse refluxo. Logo, com o relaxamento do EEI, isso fica ainda mais fácil de acontecer, o que pode causar inúmeras consequências como úlceras,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A INTERLIGAÇÃO ENTRE O FATOR TREFOIL E A DOENÇA DO REFLUXO GÁSTRICO
SOFÁGICO (DRGE): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Beatryz Vitória Araújo dos Santos, Pedro Henrique de Oliveira Cavalcante, Kerolayne de Melo Nogueira

esôfago de Barrett, sangramentos no esôfago, entre outras complicações significativas. Além disso, a junção do esôfago com o estômago é uma área de alta prevalência de inflamação e metaplasia intestinal, o que pode causar a DRGE e o adenocarcinoma (Meira; Tanajura; Viana, 2019).

Dessa forma, sabe-se que os peptídeos TFF junto às mucinas desempenham funções importantes de reparo e proteção à mucosa intestinal e gástrica, fazendo com que estes se tornem um efetivo marcador para a presença de alguma doença, como a DRGE ou câncer. No entanto, sobre a relação da DRGE com o TFF, foi possível perceber que os estudos ainda são escassos, mas um fato a ser destacado é que essa doença parece contribuir para a indução do TFF3 na região cárdia, sendo assim possui uma posição intermediária entre a mucosa de Barrett e o corpo gástrico normal. Por conseguinte, é relatado que na mucosa escamosa esofágica regular não é encontrada a presença de nenhum dos três peptídeos trifólios ao nível do RNA mensageiro (mRNA) ou proteína, nem mesmo no epitélio escamoso ou glândulas esofágicas. Já nos pacientes com DRGE, a expressão de TFF3 é mais observada do que em indivíduos sem a doença, principalmente nos portadores de DRGE erosiva. Então, é válido o entendimento de que erosões esofágicas podem ser agentes da manifestação de TFF3 (Peitz *et al.*, 2004).

Outrossim, o TFF3 é caracterizado por ser um peptídeo suscitado após lesão nos tecidos, pois está relacionado à reparação tecidual. Ele é capaz de exercer inúmeras repercussões biológicas, como a promoção de migração e multiplicação celular, regulação da resposta imune, proteção neurológica e cicatrização de feridas. Sua secreção acontece essencialmente pelas células da mucosa intestinal e ocorre vasta distribuição em tecidos humanos normais. No tecido gastrointestinal, verifica-se interação direta do TFF3 com as mucinas, de forma a aumentar a viscosidade e a maleabilidade dos fluidos compostos por essa glicoproteína, como o muco intestinal. Embora haja limitações de informações até o momento, foi constatado que citocinas inflamatórias, como o IL-1 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), instigam a expressão gênica e ação do TFF3. Desse modo, demonstra-se a relevância do seu papel para a regeneração da camada epitelial após lesões no trato gastrointestinal, já que é responsável por promover a migração de células com o objetivo de promover a manutenção e recuperação da mucosa (Kruger *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2022).

Em pacientes acometidos pela DRGE, foi encontrado o TFF3 em biópsias de cárdia gástrica. Também foi atestado que a sinalização do TFF3 e do receptor toll-like 2 (TLR2) estão conectadas para ampliar a integridade do epitélio, visto que modulam a expressão de proteínas de junção estreita. O fato de a DRGE afetar a preservação da mucosa e ocorrer o aumento da expressão de TLR2 quando a mucosa normal se transforma em adenocarcinoma indicam que o TFF3 tem potencial de exercer influência na perda da integridade da mucosa esofágica. Além disso, foi encontrado que o TFF2 e TFF3 induzem a liberação de interleucinas (IL), como a IL-6 e IL-8. Assim, como é comprovado o papel destas duas citocinas pró-inflamatórias na DRGE, os TFFs têm possibilidade de atuar na promoção da inflamação proporcionada pela referida doença. Ademais, os peptídeos TFF despontam como uma forte escolha de tratamento e/ou biomarcador para aplicação em doenças



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A INTERLIGAÇÃO ENTRE O FATOR TREFOIL E A DOENÇA DO REFLUXO GASTROE
SOFÁGICO (DRGE): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Beatriz Vitória Araújo dos Santos, Pedro Henrique de Oliveira Cavalcante, Kerolayne de Melo Nogueira

gastrointestinais, pois é descrita a ocorrência de superexpressão dos mesmos durante processos inflamatórios (Fabisiak *et al.*, 2019).

4. MÉTODO

Este artigo trata-se de uma revisão integrativa da literatura estruturada com base no desenvolvimento do problema estabelecido, depois pela procura e coleta de informações compatíveis, tendo em vista parâmetros de inclusão e exclusão, além de subsequente apuração e debate baseado nos resultados encontrados.

Para a elaboração desta pesquisa, foram seguidas as etapas para a construção de uma revisão integrativa, que são: 1) Seleção do tema e definição do conteúdo norteador; 2) sistematização de normas para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou pesquisa de literatura; 3) escolha das informações a serem coletadas dos estudos designados; 4) avaliação dos estudos envolvidos; 5) interpretação dos resultados e, 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Mota De Sousa *et al.*, 2018).

Formada a partir da estratégia PICO (Problema, Intervenção, Controle e Desfecho), a pergunta norteadora deste estudo foi: Qual a relação entre o TFF e a DRGE em pacientes saudáveis e acometidos?

Os artigos para a realização da revisão foram buscados nas bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PUBMED (*National Library of Medicine*) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) a partir dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Fatores Trefoil”, “Refluxo Gastroesofágico”, em português, e “*Trefoil Factors*”, “*Gastroesophageal Reflux*”, em inglês, interconectados pelo operador booleano “*and*”, compreendendo 25 trabalhos científicos. A pesquisa foi realizada entre os meses de dezembro de 2023 a janeiro de 2024 e os critérios de inclusão incluem artigos originais, escritos em português e inglês, com data de publicação dos últimos anos e textos completos.

Na ocasião, foram excluídos textos incompletos, revisões de literatura, resumos, artigos fora do período de tempo especificado, sem ligação com o tema indicado, com baixo nível de confiança científica e publicados em bases de dados diferentes das listadas. Depois da operacionalização dos critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 18 trabalhos, nos quais, após a análise dos títulos, palavras-chave e resumos, foram escolhidos 12 artigos e, a partir destes, 7 foram definidos para a coleta de informações. Por último, as fontes de estudo citadas foram analisadas integralmente para a separação dos componentes mais importantes a serem aplicados na concepção do presente artigo.

5. CONSIDERAÇÕES

Infere-se, portanto, que mesmo com uma quantidade de estudos limitadas, foi possível identificar uma correlação entre o TFF e a DRGE, uma vez que o peptídeo TFF3 estava presente em biópsias da região cárdia de indivíduos com essa patologia, causando a inflamação da junção



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A INTERLIGAÇÃO ENTRE O FATOR TREFOIL E A DOENÇA DO REFLUXO GASTROE
SOFÁGICO (DRGE): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Beatryz Vitória Araújo dos Santos, Pedro Henrique de Oliveira Cavalcante, Kerolayne de Melo Nogueira

gastroesofágica. Com isso, é preciso que haja mais pesquisas sobre essa temática de modo a esclarecer detalhadamente essa associação, elucidando possíveis complicações e, conseqüentemente, proporcionando um maior entendimento desse assunto tão relevante.

REFERÊNCIAS

CHHABRA, P.; INGOLE, N. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Highlighting Diagnosis, Treatment, and Lifestyle Changes. **Cureus**, v. 14, n. 8, 29 ago. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36185857/>. Acesso em: 20 jan. 2024.

FABISIAK, A. *et al.* Possible application of trefoil factor family peptides in gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. **Peptides**, v. 115, p. 27–31, 1 maio 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30831146/>. Acesso em: 20 jan. 2024.

JÚNIOR, R. G. R. *et al.* Doença do Refluxo Gastroesofágico: fisiopatologia, manifestações clínicas e abordagem terapêutica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 15677–15686, 26 jul. 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61694/44445>. Acesso em: 22 jan. 2024.

KRÜGER, K. *et al.* Trefoil Factor 3 (TFF3) Is Involved in Cell Migration for Skeletal Repair. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 17, p. 4277–4277, 1 set. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747154/>. Acesso em: 24 jan. 2024.

LIN, Z. *et al.* Trefoil factor 3: New highlights in chronic kidney disease research. **Cellular Signalling**, v. 100, p. 110470, 1 dez. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36122885/>. Acesso em: 24 jan. 2024.

MEIRA, A. T. DOS S.; TANAJURA, D.; VIANA, I. DOS S. Clinical and endoscopic evaluation in patients with gastroesophageal symptoms. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, n. 1, p. 51–54, mar. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/iaq/a/rHsZg4qsVMjKcBDRZ4pxY3c/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 22 jan. 2024.

MOTA DE SOUSA, L. M. *et al.* Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação**, v. 1, n. 1, p. 45–55, 23 jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.33194/rper.2018.v1.n1.07.4391>. Acesso em: 24 jan. 2024.

NÓBREGA, L. F. DA *et al.* Doença do refluxo gastroesofágico: repercussões clínicas e abordagem na RAS do município de João Pessoa-PB. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 2, p. 6794–6807, 3 abr. 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/58604>. Acesso em: 23 jan. 2024.

PEITZ, U. *et al.* TFF3 expression at the esophagogastric junction is increased in gastro-esophageal reflux disease (GERD). **Peptides**, v. 25, n. 5, p. 771–777, 1 maio 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15177871/>. Acesso em: 22 jan. 2024.