

Novas evidências no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): uma revisão integrativa

New evidence in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): an integrative review

Nueva evidencia en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): una revisión integrativa

Recebido: 29/07/2022 | Revisado: 10/08/2022 | Aceito: 12/08/2022 | Publicado: 21/08/2022

Andrew Pereira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-4648>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: andrew.pereira@ufpe.br

Pedro Érico Alves de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-4631>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: pedro.eric@ufpe.br

Halêssa Rodrigues Neves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3047-5221>
Faculdade Integradas Padrão, Brasil
E-mail: lessar.gbi@gmail.com

Valdomiro Ewerson Pereira Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8566-7191>
Faculdade Medicina do Sertão, Brasil
E-mail: ewerson.pereira@hotmail.com

Natany Mara de Medeiros Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3410-8779>
Faculdade Medicina do Sertão, Brasil
E-mail: natanymedeirosilva@gmail.com

Wanderson Alves Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8655-3789>
Universidade Iguazu, Brasil
E-mail: nursing_war@hotmail.com

Guilherme Monteiro Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-2203>
Universidade Potiguar, Brasil
E-mail: guilherme.mont.cunha@gmail.com

Rodolpho Gomes Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4258-5759>
Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Brasil
E-mail: rodolphogomesp@gmail.com

Gabriel Gomes Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-0000>
Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Brasil
E-mail: ggg1455@gmail.com

Marcelo Fagundes Amorim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4851-2975>
Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Brasil
E-mail: m.fag@hotmail.com.br

Cristiane Ramos Santos Damaso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6839-5868>
Faculdade Medicina do Sertão, Brasil
E-mail: krikaarc@hotmail.com

Arlene dos Santos Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7509-7730>
Fundação de Medicina Tropical do Amazonas Dr Heitor Vieira Dourado, Brasil
E-mail: arlenepinto@hotmail.com

Íris Campos Lucas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8394-0062>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: iris.lucas@ufpe.br

Resumo

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é um problema clínico comum que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Os avanços na modalidade terapêutica da doença são essenciais para alcançar a efetividade de diferentes condições impostas, como a refratariedade do tratamento. O presente estudo de revisão buscou avaliar novas evidências para o tratamento da DRGE, documentadas por meio de estudos clínicos e randomizados. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada através de uma busca avançada na base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos e testes controlados e aleatórios; artigos publicados no último ano; que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do tratamento da DRGE. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática em estudo. Ficou constatado que técnicas cirúrgicas como a cirurgia endoscópica para DRGE refratária ao IBP e a funduplicatura endoscópica obtiveram bons resultados no contexto analisado, além de técnicas como a decoção de Xiaochaihu modificada e a utilização de grânulos de JianpiQinghua na Medicina Tradicional Chinesa, somado ao uso de espécies fitoterápicas como a *Opuntia ficus-indica* e a *Olea europaea*, os quais puderam demonstrar significativa melhora dos principais sintomas da DRGE.

Palavras-chave: Doença de refluxo gastroesofágico; Tratamento; Ensaio clínico; Medicina baseada em evidências.

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common clinical problem that affects millions of people worldwide. Advances in the therapeutic modality of the disease are essential to achieve the effectiveness of different imposed conditions, such as treatment refractoriness. The present review study sought to assess new evidence for the treatment of GERD, documented through clinical and randomized studies. This is an integrative review research carried out through an advanced search in the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: clinical trials and controlled and randomized trials; articles published in the last year; that had a full text available, in Portuguese, English or Spanish and that addressed the treatment of GERD. Duplicate articles in the database and those that did not address the topic under study were excluded. It was found that surgical techniques such as endoscopic surgery for PPI-refractory GERD and endoscopic fundoplication obtained good results in the analyzed context, in addition to techniques such as modified Xiaochaihu decoction and the use of JianpiQinghua granules in Traditional Chinese Medicine, in addition to the use of herbal species such as *Opuntia ficus-indica* and *Olea europaea*, which could demonstrate significant improvement in the main symptoms of GERD.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease; Treatment; Clinical trial; Evidence-based medicine.

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un problema clínico frecuente que afecta a millones de personas en todo el mundo. Los avances en la modalidad terapéutica de la enfermedad son fundamentales para lograr la efectividad de diferentes condiciones impuestas, como la refractariedad al tratamiento. El presente estudio de revisión buscó evaluar nueva evidencia para el tratamiento de la ERGE, documentada a través de estudios clínicos y aleatorios. Se trata de una investigación de revisión integradora realizada a través de una búsqueda avanzada en la base de datos PubMed, que tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos y ensayos controlados y aleatorizados; artículos publicados en el último año; que tuviera disponible un texto completo, en portugués, inglés o español y que abordara el tratamiento de la ERGE. Se excluyeron los artículos duplicados en la base de datos y aquellos que no abordaban el tema en estudio. Se encontró que técnicas quirúrgicas como la cirugía endoscópica para ERGE refractaria a IBP y la funduplicatura endoscópica obtuvieron buenos resultados en el contexto analizado, además de técnicas como la decocción de Xiaochaihu modificada y el uso de gránulos de JianpiQinghua en la Medicina Tradicional China, además de la uso de especies herbales como *Opuntia ficus-indica* y *Olea europaea*, que podrían demostrar una mejoría significativa en los principales síntomas de la ERGE.

Palabras clave: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; Tratamiento; Ensayo clínico; Evidencia basada en medicina.

1. Introdução

De acordo com as diretrizes do American College of Gastroenterology (ACG), a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é definida como uma condição cujos sintomas ou complicações resultam do refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago ou além da cavidade oral, o que inclui laringe e pulmões, por exemplo (Clarret & Hachem, 2018; Maret-ouda et al., 2020). Aproximadamente metade de todos os adultos relatarão sintomas de refluxo em algum momento da vida, o que torna esse distúrbio digestivo uma das condições mais comuns vistas em ambulatorios (Yadlapati & Delay, 2019). Algo que pode ser atestado com a análise de sua prevalência, estimada em torno de 27% na América do Norte, 23% na América do Sul e aproximadamente 25% na Europa (Gyayli & Fass, 2018; Mousa & Hassan, 2017).

Os fatores de risco para DRGE incluem, principalmente, idade avançada, alto índice de massa corporal (IMC), tabagismo, ansiedade, depressão e sedentarismo (Katzka & Kahrilas, 2020). Hábitos alimentares também podem contribuir para o refluxo, o que inclui alteração na acidez dos alimentos, bem como no tamanho e horário das refeições (Clarret & Hachem, 2018; GGayli & Fass, 2018). Por outro lado, alguns fatores como a utilização de drogas a exemplo do tabaco, bloqueadores de cálcio e antidepressivos tricíclicos podem exacerbar os sintomas da DRGE (De Santiago et al., 2021; Sharma & Yadlapati, 2021).

A fisiopatologia da DRGE compreende um distúrbio do esfíncter esofágico inferior (IEI). Embora fatores fisiológicos e patológicos possam influenciar a DRGE, a causa aceita mais comum é o relaxamento transitório do EIE, promovendo um breve momento de inibição do tônus do esfíncter independentemente da deglutição, o que é considerado fisiológico, breve e assintomático (Katzka & Kahrilas, 2020; Mousa & Hassan, 2017). No entanto, na ocorrência de aumento da frequência desses eventos na fase pós prandial podem se instalar eventos de refluxo ácido nos pacientes com DRGE, causando incômodos ou complicações. Outros fatores como redução da pressão do esfíncter esofágico inferior, a presença de hérnias hiatais e esvaziamento gástrico retardado também podem contribuir para o desenvolvimento dessa condição (Clarret & Hachem, 2018; De Santiago et al., 2021; Sharma & Yadlapati, 2021).

Esofagite erosiva (EE), doença do refluxo não erosiva (NERD) e esôfago de Barrett são as três apresentações fenotípicas da DRGE (Sandhu & Fass, 2018). Embora a maioria dos episódios de refluxo sejam assintomáticos, em todas as apresentações da DRGE tem-se que o sintoma clássico mais comum é a azia, sendo caracterizada como sensação de queimação no peito que irradia para a boca, com ou sem regurgitação do refluxo. Outros sintomas comuns incluem disfagia, sensação de globus, odinofagia, e, em casos em que o refluxo ácido desencadeia broncoespasmo pode haver, também, tosse, dispneia, sibilos e exacerbação de asma subjacente (Clarret & Hachem, 2018; Roark et al., 2020).

O diagnóstico da DRGE pode ser baseado apenas na história clínica e exame físico. No entanto, o início do tratamento empírico com bloqueadores dos receptores de histamina tipo 2 (H2) ou inibidores da bomba de prótons (IBPs) com posterior cessação dos sintomas é considerado um método diagnóstico (Mousa & Hassan, 2017). Em casos não responsivos a esse tratamento ou quando há apresentação atípica, existem ferramentas que podem auxiliar no diagnóstico (Clarret & Hachem, 2018). Nesse sentido, o exame diagnóstico mais utilizado é a endoscopia digestiva alta ou esofagogastroduodenoscopia (EGD), que permite a visualização direta da mucosa esofágica, identificação das possíveis complicações da DRGE como esofagites e estenoses, além do descarte de outros distúrbios que podem mimetizar essa patologia (Maret-ouda, Markar & Lagergren, 2020).

Ainda, apesar de menos utilizada, a pHmetria ambulatorial é considerada o padrão ouro no diagnóstico do refluxo ácido, uma vez que possui reprodutibilidade de até 93%, sensibilidade de 96% e especificidade 96% (Clarret & Hachem, 2018). Esse método, reservado para pacientes que apresentaram parcial ou total ausência de resposta ao tratamento com IBP, permite uma detecção objetiva do quadro, ao registrar o número de eventos de refluxo, bem como a extensão proximal e a duração deles. Além disso, os achados no exame permitem uma correlação com os sintomas, sendo útil em pacientes sintomáticos mas com achados endoscópicos normais (Mousa & Hassan, 2017; Sandhu & Fass, 2018).

A primeira linha no tratamento da DRGE apontada é a mudança no estilo de vida, indicada para pacientes que não possuem sinais de alarme como disfagia, odinofagia, estenose, ulceração, sangramento, perda de peso e anemia (Clarret & Hachem, 2018). Esses pacientes são orientados a perder peso, caso sejam obesos, evitar comer tarde da noite, elevar a cabeceira da cama e evitar anti-inflamatórios não esteroides, dado seu papel na interrupção de mecanismos protetores da mucosa gástrica (Sandhu & Fass, 2018). Embora existam evidências de que alguns alimentos, além de álcool e tabaco, afetam a pressão do EEI, interferências direcionadas a esses elementos não mostraram benefício em ensaios clínicos. Em caso de falha da mudança de estilo de vida, a terapia medicamentosa é instituída, visando reduzir sintomas e minimizar os danos à mucosa do refluxo ácido (Mousa & Hassan, 2017).

Pacientes com sintomas da DRGE com sintomas em até uma vez por semana procuram medicamentos de venda livre,

como antiácidos, antes de buscar atendimento médico (Clarret & Hachem, 2018). Os antiácidos mais comuns são o hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio ou trissilicato de magnésio. Todos eles, por neutralizar o pH gástrico, diminuem a quantidade de ácido do refluxo que expõe a mucosa do esôfago. Nesse sentido, a utilização de antiácidos proporciona alívio dos sintomas rapidamente, porém a curto prazo (Chapelle et al., 2021; Mousa & Hassan, 2017; Roark et al., 2020).

Outra classe medicamentosa bastante utilizada para suprimir o ácido do refluxo inclui os bloqueadores H2. Eles agem diminuindo a secreção ácida gástrica ao inibir a estimulação da histamina da célula parietal, secretora de ácido gástrico (Yadlapati & Delay, 2019). No entanto, os medicamentos antiácidos mais potentes são os inibidores da bomba de prótons (IBPs), administrados uma ou duas vezes ao dia, antes das refeições, diminuem a quantidade de ácido secretado pelas células parietais e proporcionam alívio mais rápido e aumentado nos sintomas do refluxo, além de serem mais eficazes na cura da EE (Chapelle et al., 2021; Clarret & Hachem, 2018; Sandhu & Fass, 2018; Sharma & Yadlapati, 2021).

O tratamento com IBPs está relacionado com baixa taxa de recaída e recorrência dos sintomas da DRGE, com cursos prolongados dessa classe não sendo recomendados (Clarret & Hachem, 2018). Nesse sentido, a hipocloridria sustentada pelo uso crônico dos IBPs prejudica a absorção de vitamina B12, cálcio, magnésio e ferro, o que associaria a terapia com IBPs à fraturas em adultos (Sandhu & Fass, 2018). Há também a preocupação de que os IBPs contribuam para o desenvolvimento de infecções pelo fato da hipocloridria promover o supercrescimento bacteriano, o que levaria à colonização de patógenos do trato gastrointestinal superior (Mousa & Hassan, 2017). Além disso, até 40% dos pacientes permanecem sintomáticos apesar do tratamento com IBP, sendo considerados refratários (Talley & Irani, 2021).

O método invasivo mais utilizado em pacientes com DRGE é a funduplicatura cirúrgica laparoscópica, considerada necessária em até 10% desses pacientes (ROARK et al., 2020). Nessa técnica, a parte superior do estômago é enrolada ao redor do esôfago inferior, o que impossibilita a mecânica da DRGE (Maret-ouda et al., 2020). Apesar de possuir baixa morbidade e mortalidade, a curto prazo, essa técnica pode causar efeitos adversos a longo prazo como disfagia, hérnia incisional, além do risco frequente de reavaliação cirúrgica (De Santiago et al., 2021; Gyawali & Fass, 2018; Sandhu & Fass, 2018). Os pacientes que se beneficiam dessa técnica são os refratários, em que a terapia convencional falhou, os que são dependentes de terapia médica por um longo período de tempo ou ainda os que apresentam complicações da DRGE com risco de vida significativo (Mousa & Hassan, 2017; Talley & Irani, 2021).

Entretanto, tendo em vista que mesmo com técnicas invasivas, pacientes com DRGE podem ser refratários, o que produz um prejuízo significativo da sua qualidade de vida, ampliam-se as evidências de novas intervenções para o manejo desse distúrbio gastrointestinal, o qual deve ser personalizado de acordo com as necessidades do paciente e da sua disfunção (Katzka & Kahrilas, 2020; Yadlapati & Delay, 2019). Dessa forma, o objetivo do presente estudo é avaliar novas evidências para o tratamento da DRGE, documentadas por meio de estudos clínicos e randomizados.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada no mês de junho de 2022, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Treatment” e “Gastro-Esophageal Reflux Disease”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Tratamento” e “Doença do Refluxo Gastroesofágico”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Ao se tratar de uma pesquisa exploratória e descritiva dos dados, assumindo uma gama de conhecimentos, fenômenos e problemas, apresenta-se como objetivo principal descrever e quantificar a natureza das variáveis (Koche, 2011).

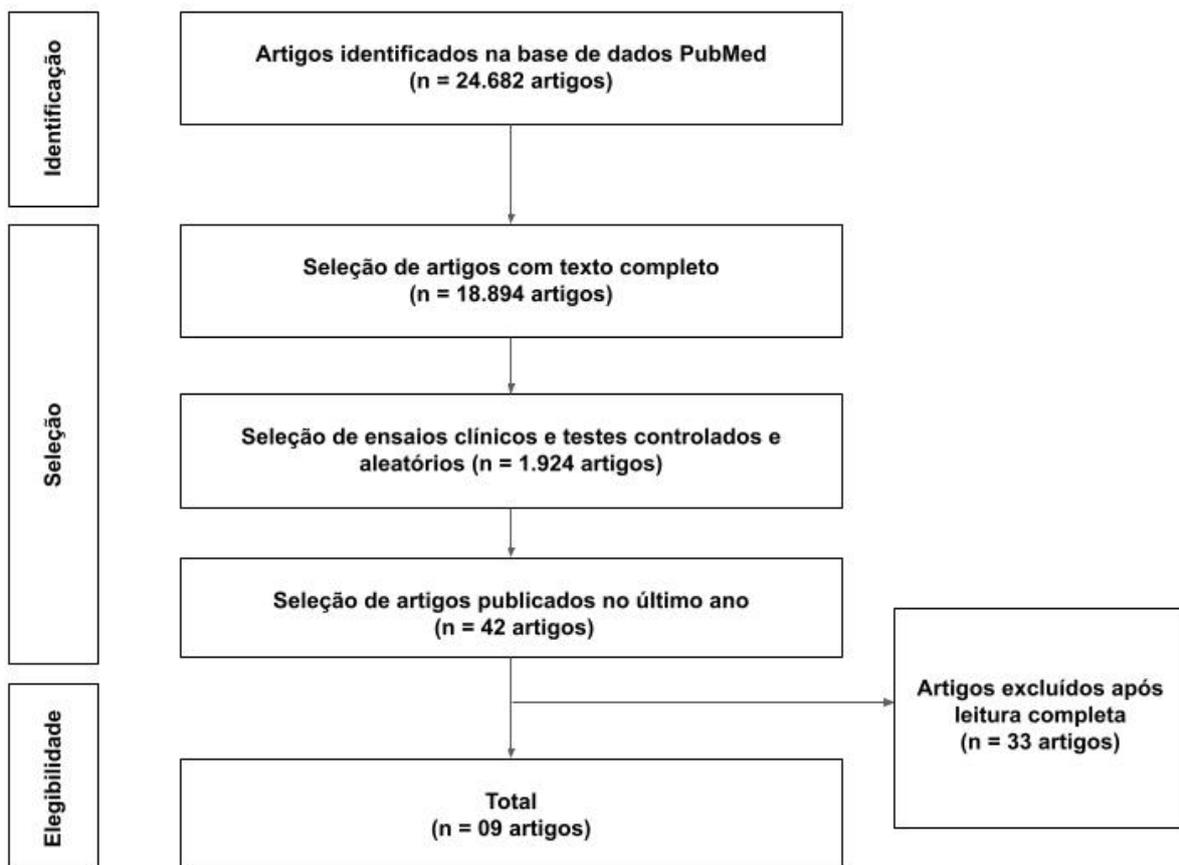
Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: ensaios clínicos e testes controlados e aleatórios, em inglês

“Clinical Trial” e “Randomized Controlled Trial”; artigos publicados no último ano (2021-2022); que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

3. Resultados

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 24.682 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo, foram encontrados 18.894 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos e testes controlados e aleatórios, encontrou-se como resultado 1.924 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados no último ano (2021-2022), foram encontrados 42 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 09 artigos para este estudo, como esquematizado na Figura 1, e que se encontram descritos na Tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: Autores, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa.

Autor/Ano	Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Método/Amostra	Principais Resultados
Kalapala, Rakesh et al., 2022	<i>Endoscopic full-thickness plication for the treatment of PPI-dependent GERD: results from a randomised, sham controlled trial</i>	Determinar a eficácia e segurança de um novo dispositivo endoscópico de funduplicatura de espessura total (EFTP) fácil de usar em pacientes com DRGE.	Estudo de centro único, randomizado, de controle simulado.	Pacientes consecutivos, com idade entre 18 e 60 anos, com sintoma clássico de refluxo (azia, regurgitação), dependentes de terapia com IBP por pelo menos 6 meses, e foram alocados no grupo EFTP ou sham em uma proporção de 1:1 usando randomização em bloco.	O dispositivo utilizado se mostrou seguro, sem complicações maiores e tempo operatório curto. Houve redução significativa no refluxo não ácido, além da descontinuação do IBPs, o que impactou na melhoria da qualidade de vida em pacientes com DRGE dependente de IBPs.
Kim, Seung Han et al., 2021	<i>Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease</i>	Avaliar os perfis de eficácia e segurança do tegoprazan em comparação com os de um placebo em pacientes coreanos com doença do refluxo não erosiva (NERD), um tipo de DRGE.	Estudo multicêntrico de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo.	324 pacientes coreanos com doença do refluxo não erosiva foram randomizados em três grupos de tratamento: tegoprazan 50 mg, tegoprazan 100 mg e placebo.	Ambas as doses de tegoprazan mostraram eficácia superior ao placebo. As taxas de resolução completa de azia e proporções de dias sem azia foram significativamente maiores em ambos os grupos de tegoprazan do que no grupo placebo, sendo considerado perfil de segurança favorável em pacientes com NERD.
Li, Zhe et al., 2021	<i>Modified Xiaochaihu Decoction for gastroesophageal reflux disease: A randomized double-simulation controlled trial</i>	Verificar a eficácia da decoção de Xiaochaihu modificada (MXD) para DRGE e seu efeito na motilidade esofágica.	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e de dupla simulação.	288 participantes com DRGE foram randomizados para o grupo de tratamento e grupo controle e receberam MXD mais omeprazol e simulação de omeprazol mais ervas, respectivamente, por 4 semanas.	A MXD foi superior ao omeprazol na melhora da pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior e na redução da deglutição ineficaz do esôfago. A taxa de recorrência dos sintomas foi menor do que a do omeprazol dentro de 1 mês e 3 meses após o término do tratamento.
Lynen, Andreas et al., 2022	<i>Osteopathic treatment in addition to standard care in patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) - A pragmatic randomized controlled trial</i>	Avaliar a eficácia do tratamento osteopático em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).	Ensaio controlado randomizado pragmático.	Pacientes com DRGE foram alocados aleatoriamente em um grupo de intervenção osteopática (n = 35), recebendo quatro tratamentos osteopáticos, ou um grupo controle que não recebeu nenhuma intervenção osteopática (n = 35).	O uso de medicamentos diminuiu substancialmente no grupo de intervenção enquanto permaneceu o mesmo no grupo controle, além de melhorias na qualidade de vida, justificando que uma série de tratamentos osteopáticos pode ser potencialmente benéfica para pacientes que sofrem de DRGE.
Malfa, Giuseppe Antonio et al., 2021	<i>A standardized extract of Opuntia ficus-indica (L.) Mill and Olea europaea L. improves gastrointestinal discomfort: A double-</i>	Avaliar o efeito de um extrato padronizado de folhas de <i>Opuntia ficus-indica L. cladodes</i> e <i>Olea europaea L.</i> nos sintomas e na qualidade de vida de adultos saudáveis	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo.	100 participantes saudáveis com DG foram incluídos no estudo e divididos em dois grupos: 60 participantes tomando verum (400 mg/dia) e 40 tomando placebo por 8 semanas.	Extrato contendo o princípio ativo das duas espécies (<i>Opuntia ficus-indica (L.) Mill</i> e <i>Olea europaea L.</i>) exerce efeito a partir do primeiro dia de administração, diminuindo a frequência e a intensidade dos principais sintomas do DG e DRGE

	<i>blinded randomized-controlled study</i>	com desconforto gastrointestinal (DG), o qual inclui a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).			possuindo, portanto, alto potencial no manejo dessas condições.
Ota, Kazuhiro <i>et al.</i> , 2021	<i>Outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastroesophageal reflux disease (ESD-G) for medication-refractory gastroesophageal reflux disease: 35 cases underwent ESD-G including 15 cases followed more than 5 years</i>	Relatar a eficácia da cirurgia endoscópica para DRGE refratária a IBP, que foi inventada e nomeada de dissecação endoscópica da submucosa para DRGE (ESD-G).	Estudo de centro único e braço único, randomizado.	Realizou-se 42 procedimentos ESD-G em 35 pacientes entre 2008 e 2020. Comparou-se os seguintes itens entre antes e 3-6 meses após ESD-G em pacientes submetidos a ESD-G: escala de frequência para os sintomas de DRGE, classificação de Los Angeles dos achados endoscópicos, número de episódios de refluxo e a unidade de potência de supressores de secreção de ácido gástrico.	Em pacientes sem história de gastrectomia distal submetidos a ESD-G, a unidade de potência dos supressores de secreção ácida gástrica diminuiu significativamente 5 ou mais anos após ESD-G, o que demonstra que a ESD-G pode ser eficaz em pacientes com sintomas refratários relacionados à DRGE sem histórico de gastrectomia distal.
Paknejad, Maryam Sadat <i>et al.</i> , 2021	<i>Myrtle (Myrtus communis L.) fruit syrup for gastroesophageal reflux disease in children: A double-blind randomized clinical trial</i>	Avaliar a eficácia de um xarope feito de frutas Myrtus communis L. em crianças com doença do refluxo gastroesofágico.	Estudo de centro único, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Os indivíduos foram alocados em um grupo de intervenção (omeprazol e “xarope de murta”) ou grupo controle (omeprazol e xarope placebo. Os critérios de inclusão foram crianças de 1 a 7 anos com DRGE diagnosticada clinicamente por um gastroenterologista pediátrico.	Quando combinado com omeprazol, o xarope de murta não resultou em melhora estatisticamente significativa na DRGE nem na taxa de recorrência da doença após a retirada do omeprazol. Apesar disso, o xarope de murta pode ser considerado indicado para crianças com baixo apetite, com ou sem DRGE.
Rivière, Pauline <i>et al.</i> , 2021	<i>Low FODMAPs diet or usual dietary advice for the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: An open-labeled randomized trial</i>	Comparar a eficácia de uma dieta de 4 semanas com baixo teor de FODMAPs (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis de baixa fermentação) e aconselhamento dietético habitual para redução dos sintomas de DRGE refratária a IBP.	Estudo multicêntrico, randomizado, aberto, paralelo.	Trinta e um pacientes (55% mulheres, idade média de 45 anos) foram incluídos, 16 randomizados no grupo de dieta com baixo teor de FODMAPs e 15 no grupo de aconselhamento dietético usual.	Uma dieta com baixa ingestão de FODMAPs não se mostrou mais benéfica para pacientes com DRGE refratários aos IBPs comparado ao aconselhamento dietético habitual. Em vez disso, ambas abordagens ajudaram a reduzir moderadamente os sintomas de DRGE e dispepsia em um terço dos participantes.
Zhang, Jiaqi <i>et al.</i> , 2021	<i>JianpiQinghua granule reduced PPI dosage in patients with nonerosive reflux disease: A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, noninferiority study</i>	Investigar a eficácia e segurança dos grânulos de JQ (JianpiQinghua) combinados com meia dose de omeprazol (10 mg).	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo-simulado, de não inferioridade.	Um total de 204 pacientes foram aleatoriamente designados para o grupo de combinação. Eles receberam grânulos de JQ (34,8 g) mais omeprazol (10 mg) mais omeprazol simulado (10 mg) ou grânulos simulados de JQ (34,8 g) mais omeprazol (20 mg) diariamente por 4 semanas.	Grânulos de JQ quando combinados com meia dose de omeprazol (10 mg) se mostraram superiores à dose convencional de omeprazol (20 mg) em termos de resolução completa dos sintomas em pacientes com NERD. Além disso, também há vantagem em termos de melhora da ansiedade, além de um aumento estatisticamente significativo em riqueza e diversidade do ambiente intestinal.

Fonte: Autores, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

4. Discussão

Após a leitura e análise dos resultados obtidos a partir dos diferentes estudos clínicos e randomizados, a discussão se fundamenta a partir de diferentes tópicos acerca do tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): tratamento dietético, tratamento farmacológico, intervenções terapêuticas cirúrgicas, tratamento fitoterápico, técnicas terapêuticas da Medicina Tradicional Chinesa e tratamento osteopático para DRGE. A discussão dos diferentes tópicos é apresentada a seguir:

Tratamento Dietético

O impacto da dieta na DRGE é bem conhecido, sendo a ingestão de alimentos responsável por relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (EEI) através da distensão gástrica pós-prandial e reflexo vasovagal, além da retroalimentação hormonal. Os lipídios acabam desempenhando um papel fundamental na função gástrica ao desencadear maior relaxamento fúndico, retardar o esvaziamento gástrico e diminuir o tônus do EEI, o que aumenta a percepção dos episódios de refluxo. Nesse sentido, pacientes com DRGE são recomendados a limitar alimentos ricos em gordura (Rivière et al., 2021).

Os carboidratos, por sua vez, geram o fenômeno “freio íleo-colônico”, em que sua presença no íleo distal e cólon proximal retarda o esvaziamento gástrico, aumentando o tempo de trânsito. Além disso, uma dieta rica em fruto-oligossacarídeos aumenta, de forma significativa, o número de eventos de refluxo em pacientes com DRGE, sendo a fermentação de carboidratos a grande responsável por tal ocorrência (Rivière et al., 2021).

A dieta de oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis de baixa fermentação (FODMAPs) busca reduzir essa ingestão de carboidratos de cadeia curta mal absorvidos, como lactose ou fruto-oligossacarídeos, sendo um dos mecanismos possíveis para a obtenção de melhora com a dieta a redução da fermentação microbiana colônica (Rivière et al., 2021).

Entretanto, não foi encontrado nenhum benefício de uma dieta com baixa ingestão de FODMAPs em relação ao aconselhamento dietético usual (nesse caso redução de alimentos com alto teor de gordura, álcool, cafeína e tabaco, evitar comer em excesso, ficar na posição vertical duas horas após as refeições, levantar a cabeceira da cama e evitar refeições duas horas antes de dormir) em pacientes com DRGE refratária aos IBPs (Rivière et al., 2021).

Tratamento Farmacológico

O tegoprazan é um novo medicamento bloqueador competitivo de potássio, o qual exibe atividade anti-secretora rápida e eficaz por meio de ligação reversível à H⁺/K⁺-ATPase na célula parietal. Tal medicação promove a inibição da bomba de prótons através de uma interação competitiva com o sítio de potássio da enzima sem ativação ácida. Nesse sentido, o tegoprazan inibe a secreção gástrica de ácido, de forma rápida e sustentada, melhorando os principais desfechos clínicos de azia e a regurgitação da doença do refluxo não erosiva (Kim et al., 2021).

A doença do refluxo não erosiva (NERD), um tipo de DRGE, é caracterizada pela presença de sintomas típicos da doença sem erosão esofágica à endoscopia digestiva alta, e influencia negativamente na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, as respostas à terapia com inibidores de bomba de prótons (IBPs) são maiores em pacientes com doença do refluxo erosiva do que naqueles com NERD, sugerindo que esses dois distúrbios podem ter diferenças subjacentes em suas patogêneses (Kim et al., 2021).

Diante disso, pacientes com NERD, ao receberem tratamento com tegoprazan em doses mais altas em casos em que os sintomas típicos da DRGE não foram alcançados com a dose padrão, resultaram em eficácia dos principais sintomas de azia e regurgitação. Ademais, tem sido proporcionado um alívio sintomático eficaz e sustentado, fornecendo uma opção terapêutica sob demanda para pacientes com NERD (Kim et al., 2021).

Tratamento cirúrgico

A maioria dos pacientes portadores de DRGE com esofagite de refluxo com lesão da mucosa esofágica pode alcançar cicatrização da mucosa e melhora dos sintomas com terapia medicamentosa, porém algumas pacientes não respondem somente à terapia medicamentosa, sendo, nesse caso, considerados portadores de DRGE refratária aos IBPs. Nesse sentido, o tratamento cirúrgico foi proposto para a DRGE refratária ao IBP, tendo poucos relatos sobre seus resultados a longo prazo (KALAPALA et al., 2022; Ota et al., 2021).

Diante disso, a cirurgia endoscópica para DRGE refratária ao IBP, denominada dissecação endoscópica da submucosa para DRGE (ESD-G), foi descrita por diretriz publicada pela Sociedade Japonesa de Gastroenterologia em 2021. Essa técnica consiste em estreitar a abertura hiatal por meio da ressecção da mucosa da junção esofagogástrica (EGJ) usando dissecação endoscópica da submucosa (ESD). Com isso, a cicatrização resultante estreita o lúmen da abertura hiatal, o que suprime o refluxo gástrico (Ota et al., 2021).

A ESD-G pode ser efetiva para pacientes com sintomas refratários relacionados à DRGE sem história de gastrectomia distal, não tendo sido demonstrada melhora no número de episódios de refluxo após ESD-G. Isso significa que a técnica cirúrgica não diminuiu o número de refluxos, mas sim reduziu os sintomas relacionados à DRGE. Os seguintes fatores são os responsáveis pela melhora dos sintomas relacionados à DRGE com a ESD-G: ocorre uma diminuição da hipersensibilidade na mucosa esofágica inferior causada pela degeneração do nervo aferente causada pelo procedimento ESD; também é verificada uma diminuição do volume do conteúdo de refluxo causado por estreitamento da JEG; além do deslocamento da via de refluxo ácido da mucosa hipersensível por causa da deformação cicatricial do esôfago inferior (Ota et al., 2021).

Uma outra técnica cirúrgica empregada para pacientes com DRGE é a plicatura endoscópica de espessura total (EFTP) ou fundoplicatura endoscópica. Esse procedimento envolve o uso de suturas transmuralis aplicadas na junção gastroesofágica, o que ajuda a reestruturar a anatomia da cárdia gástrica e, assim, fortalecer o mecanismo valvar, reduzindo episódios de refluxo gastroesofágico. Tal técnica é um procedimento seguro, não requer hospitalização prolongada e possui poucos efeitos adversos, sendo estes relacionados com características da sutura empregada (Kalapala et al., 2022).

Nesse sentido, um novo dispositivo empregado na plicatura endoscópica foi introduzido em 2014. O GERD-X, quando comparado com outros dispositivos EFTP, aparece como um dispositivo associado a pouquíssimos efeitos colaterais, sendo menos complicado, com curva de aprendizado baixa, além de reduzir o tempo de operação, uma característica importante em procedimentos EFTP. Assim, esse método se configura como alternativa promissora em pacientes selecionados que podem não querer continuar com o uso de IBPs a longo prazo, apesar da necessidade de estudos prospectivos para concluir os benefícios deste procedimento após 1 ano (Kalapala et al., 2022).

Fitoterapia

Além da utilização dos medicamentos atuais para tratar a DRGE, como IBPs e bloqueadores do receptor H₂ de histamina (BH₂), cresce a utilização de ingredientes naturais para o manejo de distúrbios gastrointestinais (Malfa et al., 2021; Paknejad et al., 2021). Entre esses ingredientes temos a *Myrtus communis* L. (murta comum ou murta verdadeira), uma espécie que possui diferentes propriedades farmacológicas atribuídas, como ação antioxidante, anticancerígena, antidiabética, antibacteriana, antiviral, antifúngica, neuroprotetora e antiúlcera. Essa espécie tem sido utilizada como droga em sistemas médicos tradicionais como a medicina persa, onde é relatado que uma decocção de suas folhas e frutos, após as refeições, eram usadas para tratamento de muitos problemas gastrointestinais, incluindo constipação e falta de apetite (Paknejad et al., 2021).

O Xarope de murta quando utilizado em adultos pode retardar a recorrência da DRGE após a retirada do tratamento habitual. Esse mesmo xarope, apesar de não contribuir para uma melhora clínica estatisticamente significativa da DRGE e diminuição da taxa de recorrência da doença após a retirada do omeprazol, como atestado em adultos, pode sim ser indicado

para crianças com baixo apetite, com ou sem DRGE. Entretanto, mais estudos são necessários para determinar o efeito exato dessa espécie no apetite (Paknejad et al., 2021).

Outra espécie estudada é a *Opuntia ficus-indica* (L) (cacto nopal ou pera espinhosa), predominantemente dos trópicos, rico em fibras alimentares solúveis e insolúveis. Tais propriedades aumentam a quantidade de água do volume fecal e, dessa forma, melhoram o trânsito intestinal, além de exercer um impacto benéfico na microbiota intestinal. Utilizada na medicina tradicional da Sicília, essa planta possui um histórico no tratamento úlcera gástrica o que sugere que seus cladódios, ricos em polissacarídeos, proporcionam um efeito de mucoadesão, auxiliando assim na cicatrização dessas feridas (Malfa et al., 2021).

Olea europaea L. (Oliveira) é uma árvore nativa do mediterrâneo cujo extrato de suas folhas produzem efeitos antiinflamatórios e antioxidantes, dado o alto teor de metabólitos secundários produzidos como polifenóis, além de ter ação antimicrobiana significativa contra patógenos como *Helicobacter pylori*. Suas folhas são utilizadas historicamente em medicamentos que previnem lesões gástricas induzidas por estresse (Malfa et al., 2021).

A DRGE é comumente associada ao desconforto gastrointestinal causando impacto significativo na qualidade de vida. No entanto, em até 30% dos pacientes tratados diariamente com dose padrão de IBPs, base do tratamento farmacológico da DRGE, persistem com sintomas como dor abdominal, sensação de plenitude, constipação e ruídos intestinais. Nesse sentido, um extrato com princípio ativo a base de *O. ficus-indica*, *O. europae* e maltodextrina de apoio se mostrou uma opção interessante para manejo dessas condições, com redução significativa da frequência e da intensidade dos principais sintomas da DRGE logo a partir do primeiro dia de administração (Malfa et al., 2021).

Medicina Tradicional Chinesa

Em geral, aceita-se que a fisiopatologia da DRGE envolve principalmente a inflamação e a resposta imune. Nesse sentido, a farmacologia da decoção de Xiaochaihu modificada (MXD), um agente da medicina tradicional chinesa (MTC) que busca aliviar os sintomas da DRGE, demonstra uma atividade tanto anti-inflamatória, como antioxidante e imunomoduladora. O Saikoside, composto ativo da erva *bupleurum* (a qual se encontra presente na MXD), pode reduzir significativamente a expressão do fator de necrose tumoral- α , interleucina-1 e interleucina-6, podendo inibir a síntese de óxido nítrico, o que contribui para os efeitos anti-inflamatórios da substância (Li et al., 2021).

A partir disso, a decoção de Xiaochaihu modificada acaba possuindo um efeito terapêutico que se assemelha ao omeprazol no tratamento de pacientes com sintomas típicos de doença do refluxo gastroesofágico e, ainda, na esofagite de refluxo graus A e B. A MXD demonstrou superioridade ao omeprazol na melhora da pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior e na redução da deglutição ineficaz do esôfago. Além disso, a MXD pode ser um tratamento alternativo à manutenção do inibidor da bomba de prótons em pacientes com DRGE (Li et al., 2021).

Dessa forma, é recomendado que pacientes com sintomas de refluxo sem esofagite de refluxo grave ou pertencente à classe AB possam ser tratados a partir da medicina tradicional chinesa. Em contrapartida, pacientes com sintomas graves de refluxo e azia, que requerem alívio rápido, é sugerido um tratamento que envolva tanto a medicina tradicional chinesa quanto a medicina ocidental (Li et al., 2021).

Outra condição, mais específica acerca da NERD, é que essa patologia corresponde em até 70% dos casos de DRGE, sendo 50% destes não responsivos à dose padrão de IBPs e até dois terços dos pacientes com NERD demonstrando recidiva dos sintomas ao longo do tempo após a retirada dos medicamentos. Alguns mecanismos propostos podem explicar o fracasso do tratamento dos IBPs em pacientes com NERD, como baixa adesão do paciente, polimorfismo da enzima hepática P450C19, responsável pelo metabolismo dos IBPs, e fatores como ansiedade e estresse (Zhang, 2021).

Nesse sentido, buscando uma estratégia de terapia alternativa para pessoas que possam reduzir ou mesmo substituir o tratamento com IBPs, além de aliviar ansiedade e depressão que possam acompanhar pacientes com NERD, surge a utilização

dos grânulos de *JianpiQinghua* (JQ). Esse composto clássico da MTC tem sido amplamente utilizado no tratamento da NERD (Zhang, 2021).

Quando combinados com meia dose do omeprazol (10mg), foi evidenciado que os grânulos de JQ trazem não apenas um alívio dos sintomas típicos da NERD, como refluxo e azia, mas também um alívio da dispepsia, constipação, além de uma melhora significativa da ansiedade desses pacientes. No entanto, é importante mencionar que o omeprazol, metabolizado pela enzima hepática P450C19, e alguns componentes dos grânulos de JQ têm efeitos inibitórios sobre essa enzima. Dessa forma, ao combinar omeprazol e grânulos de JQ é preciso ter cautela pelo risco de lesão hepática devido a essa interação medicamentosa (Zhang, 2021).

Osteopatia

A Medicina Complementar e Alternativa é marcada por terapias mente-corpo e terapias manipulativas, incluindo quiropraxia e a osteopatia. Esta última utiliza-se de técnicas estruturais como o impulso de alta velocidade, energia muscular e liberação miofascial, bem como técnicas funcionais e técnica de tensão ligamentar equilibrada, sejam elas viscerais ou craniosacrais, e comumente descritas na literatura osteopática a partir da Associação Americana de Faculdades de Medicina Osteopática (Lynen et al., 2022).

Nesse sentido, constatou-se que uma série de tratamentos osteopáticos pode trazer benefícios a longo prazo para pacientes com DRGE. Ao se considerar as baixas taxas de resposta e a ocorrência de eventos adversos na terapia com IBP, a osteopatia pode ser efetiva, além de ser considerada uma opção de saúde complementar segura, em conjunto com a terapia medicamentosa padrão para pacientes de acordo com suas preferências e necessidades (Lynen et al., 2022).

Com relação ao uso de medicamentos em pacientes com DRGE, é visto que o consumo das medicações diminuiu com o emprego do tratamento osteopático. É importante ressaltar que estudos futuros são necessários ao procurar reproduzir tais resultados com tempos de acompanhamento mais longos e confirmar as evidências obtidas nos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes com DRGE (Lynen et al., 2022).

5. Conclusão

A partir do presente estudo, é notória a constante busca por novas evidências que possibilitem a terapêutica efetiva da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Em especial às condições de refluxo refratárias ao uso de inibidores de bomba de prótons (IBP) e à doença do refluxo não erosiva (NERD), novas intervenções são alvos de efetividade para o tratamento. No campo cirúrgico, tanto a cirurgia endoscópica para DRGE refratária ao IBP quanto a funduplicatura endoscópica obtiveram bons resultados no contexto analisado, além de técnicas como a decoção de Xiaochaihu modificada e a utilização de grânulos de *JianpiQinghua* na Medicina Tradicional Chinesa, somado ao uso de espécies fitoterápicas como a *Opuntia ficus-indica* e a *Olea europaea*, os quais puderam demonstrar significativa melhora dos principais sintomas da DRGE.

Referências

- Chapelle, N., Ben Ghezala, I., Barkun, A., & Bardou, M. (2021). The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22(2), 219-227.
- Clarrett, D. M., & Hachem, C. (2018). Gastroesophageal reflux disease (GERD). *Missouri medicine*, 115(3), 214.
- De Santiago, E. R., Albéniz, E., Estremera-Arevalo, F., Sanchez-Vegazo, C. T., & Lorenzo-Zúñiga, V. (2021). Endoscopic anti-reflux therapy for gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastroenterology*, 27(39), 6601.
- Gyawali, C. P., & Fass, R. (2018). Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 154(2), 302-318.
- Kalapala, R., Karyampudi, A., Nabi, Z., Darisetty, S., Jagtap, N., Ramchandani, M., ... & Reddy, D. N. (2022). Endoscopic full-thickness plication for the treatment of PPI-dependent GERD: results from a randomised, sham controlled trial. *Gut*, 71(4), 686-694.

- Katzka, D. A., & Kahrilas, P. J. (2020). Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Bmj*, 371(23), 3786.
- Kim, S. H., Cho, K. B., Chun, H. J., Lee, S. W., Kwon, J. G., Lee, D. H., ... & Song, G. S. (2021). Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 54(4), 402-411.
- Koche, J.C. (2011). Fundamentos de metodologia científica: teoria da ciência e iniciação à pesquisa. 1 ed. Petrópolis, RJ: Vozes.
- Li, Z., Tao, L., Zhang, S. S., Sun, X. H., Chen, S. N., & Wu, J. (2021). Modified Xiaochaihu Decoction for gastroesophageal reflux disease: A randomized double-simulation controlled trial. *World Journal of Gastroenterology*, 27(28), 4710-4721.
- Lynen, A., Schömitz, M., Vahle, M., Jäkel, A., Rütz, M., & Schwerla, F. (2022). Osteopathic treatment in addition to standard care in patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) – A pragmatic randomized controlled trial. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 29, 223-231.
- Malfa, G. A., Di Giacomo, C., Cardia, L., Sorbara, E. E., Mannucci, C., & Calapai, G. (2021). A standardized extract of *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill and *Olea europaea* L. improves gastrointestinal discomfort: A double-blinded randomized-controlled study. *Phytotherapy Research*, 35(7), 3756-3768.
- Maret-Ouda, J., Markar, S. R., & Lagergren, J. (2020). Gastroesophageal reflux disease: a review. *Jama*, 324(24), 2536-2547.
- Mousa, H., & Hassan, M. (2017). Gastroesophageal reflux disease. *Pediatric Clinics*, 64(3), 487-505.
- Ota, K., Takeuchi, T., Kojima, Y., Sugawara, N., Nishida, S., Iwatsubo, T., ... & Higuchi, K. (2021). Outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastroesophageal reflux disease (ESD-G) for medication-refractory gastroesophageal reflux disease: 35 cases underwent ESD-G including 15 cases followed more than 5 years. *BMC Gastroenterology*, 21(1), 1-8.
- Paknejad, M. S., Eftekhari, K., Rahimi, R., Vige, M., Naghizadeh, A., & Karimi, M. (2021). Myrtle (*Myrtus communis* L.) fruit syrup for gastroesophageal reflux disease in children: A double-blind randomized clinical trial. *Phytotherapy Research*, 35(11), 6369-6376.
- Rivière, P., Vauquelin, B., Rolland, E., Melchior, C., Roman, S., Bruley des Varannes, S., ... & Zerbib, F. (2021). Low FODMAPs diet or usual dietary advice for the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: An open-labeled randomized trial. *Neurogastroenterology & Motility*, 33(9), e14181.
- Roark, R., Sydor, M., Chatila, A. T., Umar, S., De La Guerra, R., Bilal, M., & Guturu, P. (2020). Management of gastroesophageal reflux disease. *Disease-a-Month*, 66(1), 100849.
- Sandhu, D. S., & Fass, R. (2018). Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. *Gut and Liver*, 12(1), 7.
- Sharma, P., & Yadlapati, R. (2021). Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1486(1), 3-14.
- Talley, N. J., & Irani, M. Z. (2021). Optimal management of severe symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Journal of Internal Medicine*, 289(2), 162-178.
- Yadlapati, R., & DeLay, K. (2019). Proton pump inhibitor–refractory gastroesophageal reflux disease. *Medical Clinics*, 103(1), 15-27.
- Zhang, J., Che, H., Zhang, B., Zhang, C., Zhou, B., Ji, H., ... & Tang, X. (2021). JianpiQinghua granule reduced PPI dosage in patients with nonerosive reflux disease: A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, noninferiority study. *Phytotherapy Research*, 35(8), 1535-1544.