

UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA

CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

CÁSSIA MORAES SILVA

STHEFANY DOS SANTOS BRAZIL

**O USO DE PRODUTOS NATURAIS NA DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO: ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ATRAVÉS DE UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

PARNAÍBA - PI

2024

CÁSSIA MORAES SILVA
STHEFANY DOS SANTOS BRAZIL

**O USO DE PRODUTOS NATURAIS NA DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO: ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ATRAVÉS DE UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Delta do Parnaíba - UFDPAr, como
requisito obrigatório para aprovação na
disciplina de TCC III.

Orientador (a): Prof. Dr. Lucas Antonio
Duarte Nicolau

PARNAÍBA - PI

2024

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

B794u Brazil, Sthefany dos Santos

O uso de produtos naturais na doença do reflexo gastroesofágico: análise de ensaios clínicos através de uma revisão integrativa [recurso eletrônico] / Sthefany dos Santos Brazil, Cássia Moraes Silva. – 2024.
54 p.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2024.
Orientação: Prof. Dr. Lucas Antonio Duarte Nicolau.

1. Doença do reflexo gastroesofágico. 2. Eficácia. 3. Produtos Naturais. 4. Tratamento. I. Nicolau, Lucas Antonio Duarte. II. Título.

CDD: 610

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

CÁSSIA MORAES SILVA
STHEFANY DOS SANTOS BRAZIL

**O USO DE PRODUTOS NATURAIS NA DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO: ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ATRAVÉS DE UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Delta do Parnaíba - UFDPAr, como
requisito obrigatório para aprovação na
disciplina de TCC III.

ORIENTADOR

Profº Drº Lucas Antonio Duarte Nicolau

Examinador (a) I

Katriane Carvalho da Silva

Examinador (a) II

Drª Gabriella Pacheco

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	9
MÉTODOS.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSSÃO.....	33
CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	42

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma condição comum, marcada por sintomas como pirose e regurgitação, e pode levar a complicações graves. Embora o tratamento usual envolve inibidores da Bomba de Prótons (IBPs), o interesse em produtos naturais para alívio dos sintomas tem crescido haja vista que alguns pacientes apresentam efeitos adversos aos tratamentos convencionais, além de pacientes que não podem receber por serem grupos de risco como gestantes, crianças e idosos. Assim, há uma vasta variedade de componentes importantes para a terapêutica que podem se apresentar como soluções para esses grupos. Este artigo revisa a eficácia desses produtos no tratamento da DRGE. **MÉTODO:** Esta revisão integrativa analisou ensaios clínicos sobre produtos naturais na DRGE entre 1969 e 2024, em inglês e português. Utilizou-se a estratégia PICOC para selecionar artigos relevantes nos bancos PubMed, SCOPUS, SciELO e Web of Science. A seleção seguiu quatro etapas: busca, filtragem, revisão de resumos e leitura completa. **RESULTADOS:** Os produtos naturais em comparação com medicamentos convencionais têm se destacado por seus efeitos terapêuticos pouco estudados. Os resultados foram destacados de acordo com a relevância e oferecem uma visão geral dos estudos sobre tratamentos para DRGE com produtos naturais, incluindo intervenções, delineamentos e conclusões. Os estudos variam em tipo e incluem ensaios randomizados, controlados e multicêntricos, avaliando a eficácia e segurança das terapias fitoterápicas em comparação com placebo. **CONCLUSÃO:** Enquanto os medicamentos tradicionais como os IBPs são eficazes na DRGE, há crescente interesse em alternativas fitoterápicas e naturais, como extratos de *Myrtus communis*, *Rikkunshito* e *Aloe vera*. Embora promissores, esses produtos requerem mais pesquisas para confirmar sua eficácia e segurança. Terapias tradicionais permanecem na primeira linha de tratamento, mas as opções naturais estão em expansão e precisam de mais validação.

Palavras-chave: Doença do Refluxo Gastroesofágico; produtos naturais; eficácia; tratamento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is a common condition, marked by symptoms such as heartburn and regurgitation, and can lead to serious complications. Although the usual treatment involves Proton Pump Inhibitors (PPIs), interest in natural products to relieve symptoms has grown, given that some patients present adverse effects to conventional treatments, in addition to patients who cannot receive them because they are at risk groups such as pregnant women, children and the elderly. Thus, there is a wide variety of important therapeutic components that can present themselves as solutions for these groups. This article reviews the effectiveness of these products in treating GERD. **METHOD:** This integrative review analyzed clinical trials on natural products in GERD between 1969 and 2024, in English and Portuguese. The PICOC strategy was used to select relevant articles in the PubMed, SCOPUS, SciELO and Web of Science databases. The selection followed four steps: search, filtering, review of abstracts and complete reading. **RESULTS:** Natural products compared to conventional medicines have stood out for their poorly studied therapeutic effects. The results were highlighted according to relevance and offer an overview of studies on treatments for GERD with natural products, including interventions, designs and conclusions. Studies vary in type and include randomized, controlled, multicenter trials evaluating the efficacy and safety of herbal therapies compared to placebo. **CONCLUSION:** While traditional medicines such as PPIs are effective in GERD, there is growing interest in herbal and natural alternatives such as *Myrtus communis*, *Rikkunshito* and *Aloe vera* extracts. Although promising, these products require more research to confirm their effectiveness and safety. Traditional therapies remain the first line of treatment, but natural options are expanding and need further validation.

Keywords: Gastroesophageal Reflux Disease; natural products; effectiveness; treatment.

LISTA DE SIGLAS

DRA - Desmotilidade relacionada ao ácido
DRGE - Doença Do Refluxo Gastroesofágico
DRNE – doença do refluxo não-erosiva
EE - esofagite erosiva
EEI - esfíncter esofágico inferior
EVA - escala visual analógica
GD - desconforto gastrointestinal
GET - tempo de esvaziamento gástrico
HWJNR - Hewei Jiangni
IBP'S - inibidores de bomba de prótons
JA - DAMASCO JAPONES
JQ - JianpiQinghua
LBG - goma de alfarroba
MS - mostarda de enxofre
NERD - Refluxo Gastroesofágico Não Erosiva
OJS - Ojeok-san
PRA - Aflurax®, Ferrosan
QS - QING SHUAI
RGE - Refluxo Gastroesofágico
RKT - Rikkunshito
RLF - refluxo laringofaríngeo
RPZ - padrão de rabeprazol
RSI - Reflux Symptom Index
SMS - saengmaek-san
SPECT - tomografia por emissão de fóton único
TJG - Grânulo de tongjiang
WCYT - Wu chu yu tang
ZZKZC - Zhizhukuanzhong

INTRODUÇÃO

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma patologia conhecida e estudada há muitos anos, sendo mencionada pela primeira vez nas principais bases de dados no século XX (Silva *et al.*, 2024). A fisiopatologia desta envolve a disfunção do esfíncter esofágico inferior (EEI), que prejudica o fluxo normal da digestão e facilita o retorno do conteúdo gástrico. Outros fatores como hérnia de hiato, depuração esofágica ineficaz e retardo no esvaziamento gástrico também podem levar a esofagite, estenose, esôfago de Barrett e até a formação de adenocarcinoma (Chen; Brady, 2019).

Os sintomas mais predominantemente associados ao refluxo ácido são pirose (sensação de ardor/queimação no intervalo entre faringe e esôfago) e regurgitação, porém estudos vêm mostrando que também pode haver dor torácica, tosse crônica, dor de garganta, laringite e dificuldade para engolir (disfagia), apesar de serem sintomas atípicos, podem se fazer presentes, assim, tornam-se sinais característicos dessa disfunção (Bingana *et al.*, 2024). Nesse sentido, o diagnóstico é realizado com base nos sintomas relatados pelo paciente, combinado com os exames de endoscopia digestiva alta, pHmetria ou impedância-pHmetria (Sousa *et al.*, 2023). A DRGE pode ser dividida de acordo com a ausência ou a presença de erosões, podendo ser considerada doença do refluxo não-erosiva (DRNE ou NERD), esofagite erosiva (EE) e esôfago de Barrett.

O tratamento clínico não cirúrgico é baseado no alívio dos sintomas e inclui Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs), que inibem a produção de ácido clorídrico pelas células do estômago, além de antagonistas dos receptores H₂ da histamina, produtos com efeito procinético, antiácidos e esofagoprotetores (Chen; Brady, 2019). Em 2021, foi estimado que a DRGE afeta cerca de 12% da população brasileira (Bortoli *et al.*, 2021), isso significa que com a melhor compreensão da fisiopatologia da doença, a prevalência da DRGE aumentou significativamente de meados do século XX para o século XXI como indicado no estudo de Zaterka *et al.*, (2019).

O uso de produtos naturais para tratamento de patologias diversas tem sido crescente devido ao interesse nas propriedades que eles têm demonstrado, e a busca por abordagens complementares ou alternativas aos tratamentos convencionais. Na DRGE, alguns chás, gomas e extratos têm manifestado efeitos positivos importantes na terapia tais quais antioxidantes, anti-inflamatórios,

reguladores de produção ácida, protetores de mucosa, dentre outros que podem ser úteis na redução da inflamação e irritação do aparelho digestivo (Tosta *et al.*, 2024)

O tratamento farmacológico mais comumente prescrito e utilizado na prática clínica são os IBPs, que possuem boa resposta terapêutica na maioria dos pacientes. No entanto, há uma minoria de pacientes que, apesar de responderem bem ao tratamento, apresentam efeitos adversos que afetam sua qualidade de vida, e outros que não respondem adequadamente ao tratamento com IBPs. No caso de crianças, grávidas e idosos, por exemplo, que são um grupo no qual precisam de alternativas menos agressivas ao organismo, haja vista a fragilidade e sensibilidade do organismo desses pacientes. (Bortoli *et al.*, 2021).

Nos últimos anos houve uma crescente no número de estudos disponíveis na literatura que mostram que produtos naturais possuem efeito terapêutico nos sintomas da DRGE. Diante do que foi exposto, o objetivo do artigo é analisar o efeito de produtos naturais para o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, através de uma revisão integrativa de literatura.

MÉTODOS

Para conduzir esta revisão integrativa de literatura sobre o uso de produtos naturais na DRGE em ensaios clínicos, foi adotada uma metodologia rigorosa de seleção e análise de artigos. Foram reunidas evidências científicas publicadas entre os anos de 1969 a 2024, na língua portuguesa e na língua inglesa.

Foram utilizados critérios específicos de inclusão para a seleção dos estudos. Incluindo artigos que abordam produtos naturais com efeito na doença do refluxo gastroesofágico. Como critérios de exclusão, foram recusados estudos que abordaram outras complicações como temática principal.

A questão de pesquisa foi elaborada com base na Estratégia PICOC: (P) - População: Pessoas com DRGE; (I) Interesse: Produtos naturais com efeito na DRGE; (C) - Comparação: Terapia usando produtos naturais comparada a placebo, outro tratamento ou nenhum; (O) - Resultados: Efeitos biológicos de produtos naturais na redução da DRGE em ensaios clínicos; (C) - Contexto: Esôfago.

Na busca pelos artigos, foram utilizados o SCOPUS, PubMed e Web of Science e SciELO como base de dados. Para os termos de pesquisa, foram incluídos “*esophagitis*”, “*gastroesophageal reflux*”, “*herb*”, “*natural products*”. Esses termos foram combinados usando operadores booleanos (AND, OR), com o intuito

de refinar a pesquisa e garantir a inclusão de estudos pertinentes à temática em questão. Os descritores foram aplicados com termos em inglês e português, com validação no Descritor em Ciências em Saúde (DeCS/MeSH). Após a seleção dos artigos, prosseguiu-se com uma análise crítica e síntese dos principais achados.

A seleção dos artigos científicos foi realizada em quatro etapas, descritas a seguir. A 1ª Etapa resume-se na construção de uma cadeia de busca formada pela combinação dos descritores, já citados, os quais foram submetidos ao banco de dados relacionado. Na 2ª Etapa, foram aplicados os filtros (disponibilidade de texto completo; idiomas inglês e português; data de publicação nos anos de 1969 a 2023, e os artigos que retornaram foram inicialmente armazenados em ordem sequencial. As obras repetidas serão documentadas uma única vez. Nesta etapa, os títulos e os descritores foram lidos com o objetivo de verificar se os artigos correspondem à questão de pesquisa.

A partir dos artigos selecionados nas etapas anteriores, a 3ª Etapa foi executada por revisão em pares, que efetuou a leitura do resumo, da introdução e da conclusão de cada artigo para identificar a relevância deste para a pesquisa e se preenche os critérios de inclusão ou exclusão. Por fim, na 4ª Etapa, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra, identificando-se com mais precisão a sua relevância para a pesquisa, e se os critérios de inclusão e exclusão estão contemplados. Nesta última etapa, foram extraídos os dados relevantes para posterior análise. Consultar o quadro 1 para os critérios de elegibilidade de População, Interesse, Comparação, Resultados, Contexto (PICOC). O quadro 1 reflete os critérios utilizados para seleção de estudos.

RESULTADOS

Quadro 1 - Critérios de Elegibilidade dos Estudos clínicos associados à DRGE.

Elementos PICOC	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
População	Pessoas com DRGE	Ensaios com animais e in-vitro
Interesse	Ensaios clínicos evidenciando o efeito de produtos naturais na DRGE	Produtos sintéticos ou efeitos cirúrgicos

Comparação	Efeitos de produtos naturais	Efeitos de produtos sintéticos ou placebos
Resultados	Efeitos biológicos de produtos naturais na redução de DRGE em estudos clínicos.	Efeitos biológicos de qualquer produto que ocasione aumento de DRGE em qualquer tipo de estudo
Contexto	Doença do Refluxo Gastroesofágico	Doença de Barret, Câncer de esôfago e patologias que fujam ao tema.

No quadro 2, é possível visualizar as informações que compõem os artigos selecionados, incluindo: referência, design do estudo, intervenção, controle, características dos pacientes, protocolo terapêutico e principais conclusões. Os textos que compõem a tabela têm em comum o foco demonstrar os principais resultados obtidos pela utilização de diversos produtos naturais, explorando diferentes aspectos relacionados aos efeitos desses produtos na DRGE e seus efeitos em comparação com fármacos já existentes no mercado e comparando os efeitos entre si. Os artigos buscam fornecer uma percepção sobre a forma como produtos que são comumente presentes no cotidiano possuem efeitos farmacológicos e curativos, que muitas vezes não são considerados para fins terapêuticos, porém possuem grande potencial para tratamento de doenças, bem como DRGE. Além disso, os estudos discutem e enfatizam as diversas alternativas terapêuticas advindas de extratos, chás e/ou produtos já existentes no mercado que foram derivados de compostos naturais, e seus efeitos terapêuticos em grupos com DRGE.

Quadro 2 – Caracterização dos artigos revisados referentes ao uso de produtos naturais na DRGE.

Referência	Intervenção	Delineamento do Estudo / Desenho do estudo	População	Exposição ou Intervenção/Medida de resultado	Principais conclusões
Terumi Morita <i>et al</i> , 2012	TJ-43- 2,5 g foram administrados 3 vezes ao dia, 30 minutos antes de cada refeição	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	10 homens saudáveis entre 22,8 ± 2,0 anos sem histórico de cirurgia e uso de medicação que afete funções gástricas	Foi avaliada a função motora gastroesofágica e o refluxo pós-prandial após 7 dias de administração de TJ-43 ou placebo. A análise envolveu a divisão das contrações peristálticas do esôfago em três segmentos (proximal, médio e distal) e em dois períodos de contração.	Não foram encontradas evidências de que TJ-43 seja eficaz na função anti-refluxo. No entanto, TJ-43 elevou a pressão do EEI em repouso na posição supinada.
Maryam Naeimi <i>et al</i> , 2019	Ranitidina- (8 mg/kg/dia)+ xarope de marmelo	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	91 crianças entre 12-48 meses com sintomas de DRGE.	Os indivíduos foram aleatoriamente divididos em dois grupos: o grupo tratado recebeu ranitidina (8 mg/kg/dia) e xarope de marmelo (0,5 ml/kg/dia), enquanto o grupo controle recebeu ranitidina (8 mg/kg/dia) e xarope de placebo (0,5 ml/kg/dia). Ambos os grupos tomaram as doses prescritas durante 4 semanas.	Os sintomas mais graves foram dor abdominal, que melhorou com o uso de xarope de marmelo e ranitidina. Os resultados indicam que a combinação de ranitidina e xarope de marmelo é eficaz no tratamento da DRGE pediátrica.

Jae Ho Cho et al, 2020	Pantoprazol 40mg + DA-5204	Ensaio randomizado duplo-cego e controlado por placebo	Pessoas com idade entre 20 e 75 anos com lesão da mucosa esofágica comprovada endoscopicamente através da classificação de Los Angeles [LA] grau A ou B	Os participantes foram divididos em dois grupos: pantoprazol 40 mg uma vez ao dia com DA-5204 duas vezes ao dia, e o outro recebeu pantoprazol 40 mg uma vez ao dia com placebo duas vezes ao dia, durante 4 semanas. Após 2 semanas, os pacientes preencheram o GerdQ para avaliar os sintomas. Eles retornaram ao centro de estudos clínicos após 4 semanas para preencher o GerdQ novamente e realizar uma endoscopia de acompanhamento.	O sintoma de refluxo, avaliado pelo GerdQ, melhorou tanto no grupo DA-5204 (75,9%) quanto no grupo placebo (73,3%), sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A eupatilina, um componente do DA-5204, mostrou capacidade de inibir a produção de espécies reativas de oxigênio induzidas por FeSO ₄ e reduzir a expressão gênica associada à oxidação, ajudando a prevenir danos epiteliais gástricos causados por H ₂ O ₂ .
Kazunari Tominaga et al, 2014	Rabeprazol (RPZ) + rikkunshito (RKT)	Ensaio randomizado duplo-cego	242 pacientes com NERD refratária a IBPs maiores de 20 anos de idade.	Os pacientes foram aleatoriamente designados para dois grupos: um recebeu RPZ (10 mg uma vez ao dia) combinado com RKT (7,5 g/dia três vezes), e o outro recebeu RPZ (10 mg uma vez ao dia) combinado com placebo (7,5 g/dia três vezes), por 8 semanas. A randomização foi realizada usando uma lista gerada por computador fornecida por um estatístico da organização de gerenciamento de sites (SMO).	Não houve diferenças significativas na melhora dos sintomas de DRGE em pacientes com NERD refratária a IBPs entre os grupos.
Kohei Otake et al, 2015	Rikkunshito	Ensaio não-randomizado	45 crianças sem hérnia de hiato	Os pacientes foram divididos em dois grupos para tratamento: 29 receberam RKT (TJ-43) e 16 receberam citrato de mosaprida. O tratamento foi administrado por sonda nasogástrica ou via oral, com o grupo RKT tendo 4 pacientes tratados por sonda e 25 por via oral, enquanto o grupo mosaprida teve 3	Rikkunshito é eficaz no tratamento de bebês com refluxo gastroesofágico (RGE) devido à sua ação procinética e ao aumento de apetite.

				pacientes tratados por sonda e 19 por via oral. O RKT foi dado antes das refeições na dose de 0,3 g/kg/dia, e o citrato de mosaprida foi administrado após as refeições na dose de 0,5 mg/kg/dia.	
Hisayoshi Kawahara et al, 2007	Rikkunshito (TJ-43)	Ensaio não-randomizado	8 crianças com idades entre 2 meses e 15 anos com sintomas de refluxo.	O estudo foi conduzido durante uma internação hospitalar, com a administração de agentes procinéticos, antagonistas do receptor de histamina-2 e IBPs, interrompida por pelo menos 3 dias antes da monitorização inicial do pH esofágico de 24 horas. Na segunda semana, o tratamento foi administrado na dose de 0,3 g/kg/dia, por sonda nasogástrica ou via oral, em três doses divididas antes das refeições. A monitorização do pH esofágico de 24 horas foi realizada com uma sonda de quatro eletrodos de pH de antimônio, com eletrodos posicionados a intervalos de 5 ou 10 cm.	A administração a curto prazo do TJ-43 aliviou os sintomas e reduziu a exposição ao ácido esofágico, melhorando sua depuração. Esses resultados indicam que o rikkunshito oferece benefícios clínicos para crianças com DRGE.
Mohammad E et al, 2015	Extrato de bagas de murta em cápsulas (1000 mg)	Ensaio randomizado duplo-cego controlado	45 pessoas com idade entre 18 e 60 anos com sintomas de GERD confirmados	O estudo teve um período de triagem de 2 semanas seguido por 4 semanas de tratamento. Foram avaliados 45 pacientes divididos em três grupos: o grupo A recebeu cápsulas de extrato de bagas de murta (1000 mg/dia), o grupo B recebeu cápsulas de omeprazol (20 mg/dia), e o grupo C recebeu fruta de murta (1000 mg/dia) juntamente com omeprazol (20 mg/dia).	O estudo comparou uma preparação natural com um tratamento convencional e não encontrou diferenças significativas entre o grupo de controle e o grupo que recebeu a combinação de tratamento.

Muhamma d Umar Toseef et al, 2015	Pepsil Safoof-e-Katira	Estudo randomizado multicêntrico de caso-controle	Pessoas com histórico de DRGE com idade entre 15 e 55 anos.	Todos os pacientes foram examinados e preencheram um questionário sob supervisão médica. No estudo, o grupo 1 recebeu Pepsil, o grupo 2 recebeu Safoof-e-Katira (2g), e o grupo controle recebeu omeprazol (20 mg).	O grupo que usou Pepsil obteve melhores resultados, sem efeitos colaterais. Conclui-se que o medicamento fitoterápico Pepsil demonstrou eficácia superior ao Omeprazol e Safoof-e-Katira, sendo bem tolerado por todos os pacientes.
Mohamma d Ebrahim Zohalinezh ad et al, 2014	Extrato de marmelo	Ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado	80 pacientes com GERD e com idade até 18 anos.	O estudo utilizou extrato de marmelo como intervenção fitoterápica, administrado na dose de 0,3 ml/kg duas vezes ao dia, após almoço e jantar, durante 4 semanas. Pacientes dos grupos controle e ensaio receberam xaropes em garrafas escuras, com crianças aleatoriamente designadas para receber omeprazol (1 ml/kg/dia) ou xarope de marmelo (0,6 ml/kg/dia) em quatro doses divididas.	Não foram encontradas diferenças significativas em relação ao grupo controle. Recomenda-se conduzir estudos maiores, utilizando manometria esofágica e pHmetria, para avaliar os efeitos de curto e longo prazo do xarope de marmelo.
Palmieri B. et al, 2009	Gerdoff (produto à base de ácido hialurônico e sulfato de condroitina)	Ensaio duplo-cego versus placebo	40 pacientes (16 mulheres e 24 homens) com idade entre 6 e 87 anos, com sintomas de esofagite e gastrite.	Os compostos foram administrados cegamente: uma colher a cada 8 horas (fora das refeições) e duas colheres à hora de dormir, por duas semanas. Após uma semana sem administração, o tratamento foi retomado por mais duas semanas, alternando placebo e princípio ativo entre os grupos. Para a avaliação final, foi realizada uma endoscopia e, em 4 pacientes, uma nova avaliação foi feita 4 semanas após o término do estudo.	O produto nutracêutico demonstrou ser eficaz no controle de problemas esofágicos e sintomas gástricos de refluxo e inflamação. Embora faltem dados sobre resultados a longo prazo e a eficácia final de um tratamento prolongado, as investigações endoscópicas indicaram uma melhora na mucosa esofágica e gastroduodenal.

Takao Maekita et al, 2015	Damasco japonês ou Japanese apricot (JA)	Ensaio randomizado	1.303 pessoas (589 homens e 714 mulheres) com sintomas de DRGE, histórico de terapia para tratamento de <i>H. pylori</i> e doenças progressas relacionadas ao sistema gastrointestinal	Os indivíduos foram divididos em dois grupos com base na ingestão de JA secos: ingestão diária (≥ 1 JA por dia) e nenhuma ou ocasional (< 1 JA por dia). Entre os 1.303 participantes, 392 (30%) consumiam JA diariamente e 911 (70%) consumiam ocasionalmente ou não. Aqueles com ingestão diária eram significativamente mais velhos ($60,6 \pm 10,5$ anos) do que os que consumiam ocasionalmente ($56,0 \pm 11,0$ anos, $P < 0,001$), e havia uma maior proporção de homens no grupo de ingestão diária.	A ingestão diária de JA melhora os sintomas de dismotilidade digestiva e alivia os sintomas de DRGE, com efeitos mais pronunciados em indivíduos mais jovens e em pessoas negativas para <i>H. pylori</i> . Assim, o JA é recomendado como suplemento dietético para adultos jovens com DRGE em países desenvolvidos.
Maryam Sadat Paknejad et al, 2021	Cápsula de omeprazol e xarope de fruta murta	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Crianças, idade de 1-7 anos, com DRGE diagnosticada clinicamente por um gastroenterologista pediátrico	Os pacientes foram aleatoriamente designados para o grupo de intervenção ou controle. O grupo de intervenção recebeu omeprazol (1 mg/kg/dia em duas doses, 15 minutos antes das refeições) e xarope de murta ou placebo (0,21 cc/kg após as refeições). O tratamento durou 8 semanas para ambos os grupos.	Em combinação com omeprazol, o xarope de murta não demonstrou melhora estatisticamente significativa na DRGE nem na taxa de recorrência da doença após a suspensão do omeprazol. Mais estudos são necessários para determinar o efeito exato do <i>M. communis</i> L.
Tominaga et al, 2015	Rikkunshito + omeprazol	Estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico	99 pacientes com DRGE refratária a IBP.	Os pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: um recebeu rikkunshito (7,5 g, três vezes ao dia) combinado com a dose padrão de omeprazol (10 mg/dia), e o outro recebeu a dose dupla de omeprazol (20 mg/dia).	A terapia combinada de rikkunshito com a dose padrão de omeprazol e a terapia com dose dupla de omeprazol mostraram efeitos eficazes em pacientes com DRGE que não responderam à terapia com a dose padrão de omeprazol.

Umberto Alecci et al, 2016	Formulação baseada em alginato/bicarbonato de sódio em combinação com extratos obtidos de <i>Opuntia ficus-indica</i> e <i>Olea europaea</i> associados a polifenóis (Mucosave®; verum)	Ensaio randomizado duplo-cego e controlado	118 indivíduos do sexo masculino/feminino (intenção de tratar) com RGE moderado e com 2 a 6 dias de episódios de RGE/semana, com azia e com ou sem regurgitação, que não tomaram tratamento com alginato/antiácido ou IBP durante pelo menos as 2 semanas anteriores. Idade entre 36 e 64 (idade mediana = 50) anos afetados por sintomas de RGE.	59 pacientes foram tratados com sachê de Mucosave (6 g/dia) e 59 com sachê de placebo (6 g/dia). A randomização por blocos duplo-cega (2 + 1) foi usada, com blocos sucessivos equilibrados. Cada sachê de Mucosave continha maltodextrina, alginato de sódio, Mucosave e bicarbonato de sódio, enquanto o placebo continha apenas maltodextrina.	A formulação de Mucosave é bem tolerada e eficaz no controle dos sintomas do RGE moderado. Ela reduz a azia e a regurgitação ácida, diminuindo a exposição anormal ao ácido esofágico e o número de episódios de refluxo ácido. Esse efeito protetor é atribuído à capacidade dos ingredientes de manter a integridade da mucosa gástrica. A combinação de saquetas Mucosave oferece um tratamento eficaz e bem tolerado para reduzir a frequência e intensidade dos sintomas do refluxo gastroesofágico.
Xiaosi Zhang et al, 2021	Hewei Jiangni (HWJNR)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Os pacientes atendem aos critérios diagnósticos de NERD no guia e MTC com síndrome do	72 participantes com síndrome NERD e TCM de calor e frio misturados serão randomizados em dois grupos (1:1): o grupo TCM receberá HWJNR e placebo de omeprazol, enquanto o grupo de medicina ocidental receberá	HWJNR é seguro e eficaz para NERD, mas os fatores que afetam a condição ainda não são totalmente compreendidos. Hipóteses sobre a etiologia da NERD incluem hipersensibilidade

			complexo frio-calor ao mesmo tempo. idade 18-65 anos.	omeprazol e placebo de HWJNR. O tratamento durará 8 semanas para ambos os grupos.	visceral esofágica, contrações esofágicas sustentadas e resistência anormal do tecido.
R Bulat et al, 2001	Hortelã	Ensaio randomizado duplo-cego	Voluntários saudáveis com idades entre 18 e 28 anos (idade média de 22,2 anos).	Os indivíduos jejuaram por pelo menos 8 horas antes do experimento. No primeiro estudo, 20 voluntários (10 mulheres, média de 22,8 anos) foram testados com uma dose elevada de hortelã (500 mg) e um placebo. No segundo estudo, 10 indivíduos (nove do primeiro estudo, cinco mulheres, média de 22,8 anos) foram testados com uma dose aromatizante de hortelã (0,5 mg) e um placebo. Cada experimento envolveu a inserção de uma sonda nasal e uma manga Dent, com os pacientes deitados a 60°. Após 30 minutos de registro inicial, receberam um bolus de solução (placebo ou hortelã), seguido por 30 minutos de registro pós-tratamento e um gargarejo de água. Isso foi repetido com a administração de uma segunda solução oral e mais 30 minutos de registro pós-tratamento antes do término do estudo.	É improvável que doses baixas de hortelã, como as usadas em antiácidos e aromatizantes, causem refluxo ácido significativo. Portanto, a restrição de alimentos e aromatizantes de menta para pacientes com refluxo ou azia parece desnecessária, a menos que se usem altas doses de hortelã.
Zohalinezhad et al, 2016 (Lucas)	Extrato de bagas de murta	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado	Homens e mulheres entre 18 e 60 anos com sintomas de DRGE.	O pó seco foi encapsulado, com uma dose tradicional de 2 cápsulas de extrato seco (1000 mg/dia). O grupo A recebeu extrato de bagas de murta (1000 mg/dia), o grupo B recebeu cápsulas de omeprazol (20 mg/dia), e o grupo C recebeu fruta de murta (1000 mg/dia) junto com omeprazol (20 mg/dia) por 4 semanas.	Não foram observadas diferenças significativas em comparação com o grupo controle e o grupo de combinação. Estudos futuros com um desenho mais preciso e um tamanho de amostra maior podem levar a melhores

					resultados e sugerir a preparação herbal avaliada como uma intervenção alternativa.
Panahi et al, 2016	Aloe Vera: Veraxarope (Barij essence Pharmaceutical Co., Kashan, Iran)	Ensaio clínico randomizado aberto	Homens com menos de 40 anos de idade e com DRGE sintomática.	Os indivíduos foram divididos em dois grupos: o primeiro recebeu pantoprazol (40 mg pela manhã) e xarope Veraxar (5 mL duas vezes ao dia), enquanto o segundo grupo recebeu apenas pantoprazol na mesma dose. Todos seguiram o tratamento por 6 semanas e seus sintomas foram avaliados com o questionário Reflux Symptom Index (RSI) na linha de base, e nas semanas 3 e 6.	Os resultados do presente estudo sugerem uma melhora significativa na gravidade dos sintomas de DRGE em indivíduos expostos a MS (mostarda de enxofre) após a adição de A. vera ao pantoprazol. Demonstrou ter efeito citoprotetor, cicatrização de úlceras pela promoção da angiogênese e redução da vasoconstrição.
Kashani et al, 2017	Satureja hortensis L.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo	Um total de 58 pacientes, com idade média entre 18 e 65 anos, apresentando sintomas de refluxo.	O <i>Savory</i> é um vegetal comestível cuja dose recomendada de uso foi mencionada como 1 a 4 g diários. Neste estudo, cápsulas de estragão foram administradas na dosagem de 500 mg três vezes ao dia (equivalente a 1,5 g). Os medicamentos de <i>S. hortensis</i> foram preparados em forma de cápsulas de gelatina.	O estudo mostrou que <i>Satureja hortensis</i> L. (500 mg três vezes ao dia) não melhorou os sintomas de DRGE em adultos em comparação com o placebo. As reduções significativas nos escores de DRGE em ambos os grupos parecem estar relacionadas à modificação do estilo de vida prescrita.
Shih et al, 2019	Wu Chu Yu Tang (WCYT)	Estudo randomizado	Homens ou mulheres, com idade entre 20 e 75 anos, com DRGE.	Pacientes com DRGE foram divididos aleatoriamente em dois grupos: o grupo controle (GC), que recebeu omeprazol (20 mg) uma vez ao dia e placebo WCYT (3,0 g) três vezes ao dia, e o grupo de tratamento (GT), que recebeu omeprazol (20 mg) como placebo	Wu chu yu tang (WCYT) tem um efeito semelhante ao do omeprazol no tratamento da DRGE. Além disso, esse efeito resultante do WCYT parece ser mantido por um

				uma vez ao dia e WCYT (3,0 g) três vezes ao dia, ambos por 4 semanas.	período mais longo do que o do omeprazol. É necessário um estudo com um tamanho de amostra maior e um período de estudo mais longo.
Patcharatrakul et al, 2020	Pimentão Vermelho	Estudo randomizado	15 voluntários saudáveis (idade média de 40 ± 13 anos, 8 mulheres) e 15 pacientes com NERD (idade média de 48 ± 9 anos, 8 mulheres), com idades entre 18 e 65 anos.	Cada participante fez uma tomografia por emissão de fóton único (SPECT) para estudar a acomodação gástrica após ingerir 2 g de pimenta vermelha ou placebo, em um estudo cruzado e duplo-cego com um período de lavagem de uma semana. O volume de acomodação gástrica foi medido como a diferença entre o volume gástrico pós-refeição e o volume em jejum.	A pimenta pode intensificar a sensação de queimação abdominal e aumentar a acomodação gástrica em pacientes com NERD, mas não afeta voluntários saudáveis. Além disso, a pimenta pode reduzir o sintoma de saciedade precoce devido ao seu impacto na acomodação gástrica.
Zhang et al, 2021	Grânulos de JianpiQinghua (JQ).	Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego,	Participantes com idade entre 18 e 70 anos com sintomas típicos de queimação no estômago e regurgitação que ocorrem pelo menos 1 vez por semana.	Um total de 204 pacientes foi dividido aleatoriamente em dois grupos: um recebeu grânulos de JianpiQinghua (JQ) com omeprazol e um placebo, enquanto o outro grupo recebeu placebo JQ com omeprazol em dose dupla, ambos por 4 semanas.	A combinação de grânulos de JQ com omeprazol (10 mg) é mais eficaz no alívio dos sintomas de NERD do que omeprazol (20 mg) sozinho.

Malfa et al, 2021	Um extrato padronizado de <i>Opuntia ficus-indica</i> (L.) Mill e <i>Olea europaea</i> L.	Estudo randomizado duplo-cego controlado	Cem homens e mulheres saudáveis com idade entre 30 e 50 anos.	Cem participantes foram divididos em dois grupos: 60 receberam cápsulas contendo extrato de folha de oliveira e polissacarídeos de <i>O. ficus indica</i> , e 40 receberam cápsulas de placebo com maltodextrina. Ambos os grupos tomaram as cápsulas oralmente.	O extrato padronizado é eficaz desde o primeiro dia, reduzindo a frequência e a intensidade dos sintomas de GD (Desconforto Gastrointestinal) e DRGE, como queimação no estômago, inchaço abdominal e arroto, demonstrando seu alto potencial no tratamento dessas condições.
Shakeri et al, 2018	Qing Shuai (QS)	É um estudo de duas fases: randomizado, controlado ativamente, ensaio clínico aberto e de grupos paralelos	Um total de 229 mulheres grávidas, com idade entre 18 e 35 anos e idade gestacional de 12 a 34 semanas, que apresentaram pelo menos um sintoma sugestivo de DRGE.	A eficácia de 4 semanas da ranitidina (DARUPAKHSH), 150 mg duas vezes ao dia, foi comparada com a eficácia da terapia com QS, 10 mg após as refeições, em mulheres grávidas com DRGE que não responderam a modificações no estilo de vida (por exemplo, 2 semanas).	O estudo comparou a eficácia do QS com a da ranitidina para tratar DRGE na gravidez. Os resultados mostraram que o QS é igualmente eficaz, mas atua um pouco mais rápido. A segurança de curto prazo do QS foi confirmada, tornando-o uma alternativa natural, segura, econômica e eficaz para esses pacientes.
Sakata et al, 2014	Rikkunshito (RKT)	Estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego	Duzentos e quarenta e dois pacientes com NERD resistente a IBPs, com idade (≥ 65 anos ou ≤ 64 anos), sexo (masculino)	Os pacientes foram aleatoriamente designados para o grupo RKT [RPZ (Padrão de Rabeprazol) (10 mg/dia) + RKT (7,5 g três vezes ao dia) por 8 semanas] ou para o grupo PL (RPZ + placebo por 8 semanas).	O RKT pode ser útil para melhorar os sintomas de DRGE em pacientes idosos com NERD resistente a IBPs e com dismotilidade relacionada ao ácido (DRA). Assim, o RKT foi particularmente eficaz para resolver sintomas pós-prandiais

			ou feminino) e índice de massa corporal (IMC ≥ 22 ou < 22).		de DRGE, como sensação de peso no estômago, sensação de mal-estar e azia após as refeições.
Tokashiki et al, 2013	Rikkunshito	Estudo prospectivo, randomizado e estudo paralelo comparativo	22 pacientes com Refluxo Laringofaríngeo (RLF) resistente a PPI, com idades entre 20 e 76 anos.	No total, 22 pacientes com RLF foram incluídos. Após um tratamento de 2 semanas com monoterapia com IBP, os pacientes com RLF resistente a IBP foram aleatoriamente divididos em dois grupos de tratamento (rikkunshito sozinho ou rikkunshito mais o IBP, lansoprazol).	O rikkunshito melhorou a sensação de globo em pacientes com RLF resistente a IBP, em parte, devido à estimulação do esvaziamento gástrico. Assim, o rikkunshito é um tratamento eficaz para RLF resistente a IBP.
Li et al, 2022	Hewei Jiangni Decoction (HWJND)	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado	Participantes com idade entre 18 e 65 anos com NERD	Os pacientes com NERD foram aleatoriamente divididos em dois grupos: o Grupo de Tratamento recebeu HWJND (81 g) e omeprazol falso (20 mg) diariamente por 8 semanas, enquanto o Grupo Controle recebeu grânulos de HWJND falso (81 g) e omeprazol (20 mg).	HWJND não é inferior ao omeprazol oral no tratamento de pacientes com NERD, desempenha um papel terapêutico por meio de múltiplos alvos e vias diversas, e mostra-se promissor como terapia complementar e alternativa para o tratamento de NERD.
Bhang et al, 2020	<i>Ojeok-san</i> (OJS) mais <i>saengmaek-san</i> (SMS)	Protocolo por piloto, randomizado, duplo-cego, com triagem controlada	Participantes que (1) têm entre 19 e 70 anos de idade, (2) apresentam um histórico de tosse contínua por mais de 8 semanas, (3) foram	Os participantes receberão 5,76 g de <i>Ojeok-san</i> com <i>Saengmaek-san</i> ou um placebo três vezes ao dia por 6 semanas. Os produtos e placebos são embalados em quantidades específicas e serão fornecidos durante três visitas: semana 0 \pm 3 dias, semana 2 \pm 3 dias e semana 4 \pm 3 dias.	Este estudo foi utilizado como planejamento para futuros estudos e promete fornecer evidências úteis sobre a eficácia e segurança do tratamento com <i>Ojeok-san</i> mais <i>Saengmaek-san</i> .

			diagnosticados com esofagite por refluxo no último ano.		
Panahi et al, 2015	Xarope de <i>Aloe vera</i>	Um ensaio piloto randomizado positivo	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos diagnosticados com DRGE.	79 indivíduos foram alocados para receber xarope de A. vera (padronizado para 5,0 mg de polissacarídeo por mL de xarope) na dose de 10 mL/dia, cápsula de omeprazol (20 mg/dia) ou comprimido de ranitidina (150 mg em jejum pela manhã e 150 mg 30 minutos antes de dormir à noite) por um período de 4 semanas.	A. vera pode proporcionar um tratamento seguro e eficaz para reduzir os sintomas da DRGE.
Farup et al, 2009	Aflurax Ferrosan (agente anti refluxo formador de jangadas à base de pectina)	Estudo randomizado controlado	Pacientes com mais de 18 anos de idade, com queimação leve/moderada ou regurgitação como sintoma principal por mais de 3 meses e sintomas pelo menos dois dias por semana nas últimas duas semanas.	O (Aflurax®, Ferrosan) (PRA) foi administrado na forma de comprimidos mastigáveis somente quando os sintomas de queimação/regurgitação estavam presentes, com um limite de oito comprimidos por dia.	O tratamento sob demanda com esomeprazol 20 mg foi claramente superior ao agente formador de jangadas baseado em pectina. A maioria dos pacientes preferiu o tratamento sob demanda ao tratamento regular. Aqueles que preferiram a terapia regular tinham significativamente mais sintomas na inclusão como azia e regurgitação.

Tominaga et al, 2011	Terapia combinada rikkunshito com uma dose padrão de Rabeprazol (RPZ) ou uma dose dupla de RPZ	Estudo prospectivo, randomizado, de ensaio multicêntrico	Pacientes com presença ou ausência de erosão da mucosa esofágica (RE/NERD), gênero (masculino/feminino), índice de massa corporal (IMC, 22 ou mais/21 ou menos) e idade (65 anos ou mais/64 anos ou menos).	Rikkunshito (7,5 g, três vezes ao dia) combinado com uma dose padrão (10 mg/dia) de RPZ foi administrado (grupo rikkunshito), e um grupo no qual foi administrada a dose dupla (20 mg/dia) de RPZ (grupo de dose dupla de RPZ).	A combinação de rikkunshito com terapia de RPZ na dose padrão pode ser uma nova estratégia útil para pacientes com DRGE resistente a PPI.
Miyazawa et al, 2007	HL-350, uma fórmula espessada com uma concentração reduzida de goma de alfarroba.	Estudo randomizado	20 bebês jovens (oito do sexo masculino e 12 do sexo feminino, com 36 ± 13 dias de idade e $4357,2 \pm 584,5$ g) foram avaliados por episódios frequentes de regurgitação ou vômito.	Para determinar os efeitos clínicos de fórmulas espessadas com uma concentração reduzida de LBG (goma de alfarroba) em bebês com menos de 2 meses de idade, os sujeitos foram aleatoriamente alocados em um dos dois grupos. Dez bebês (grupo A) receberam HL-350 na primeira semana e, na semana seguinte, receberam HL-00. Os outros 10 pacientes (grupo B) receberam HL-00 na primeira semana e HL-350 na semana seguinte.	HL-350 reduziu o número de episódios de regurgitação sem afetar o atraso no esvaziamento gástrico em bebês muito jovens com vômitos recorrentes.

Miyazawa R, et al., 2004	Leite anti-regurgit ante espessado com uma concentração comumente usada de goma de alfarroba	Randomizado	Bebês saudáveis com três ou mais episódios de regurgitação por dia. Grupo A: 56.3% sexo feminino, entre 130.9 ± 20.8 dias, peso corporal de 6.726.3 ± 720.5 e 2 bebês recebendo amamentação suplementar; Grupo B: 36.4% sexo feminino, entre 124.5 ± 17.7 dias, peso corporal de 6.815.0 ± 636.4 e 5 bebês recebendo amamentação suplementar.	Os bebês do grupo A (n = 16) foram alimentados com HL-450 (leite AR espessado com 0,45 g/100 mL de LBG) ou leite controle HL-00 (sem LBG) em períodos cruzados de 1 semana, com a ordem do leite escolhida aleatoriamente. Os bebês do grupo B (n = 14) foram alimentados com HL-350 (leite AR com 0,35 g/100 mL de LBG) ou HL-00 da mesma forma cruzada.	As fórmulas anti-regurgitantes diminuem o refluxo gastroesofágico (RGE) em cerca de 50% em comparação com o controle, e um leite anti-regurgitação com LBG reduzido foi tão eficaz na redução da regurgitação quanto o leite com a concentração de LBG normalmente disponível.
Vivatvakin B et al, 2003	Goma de alfarroba em fórmula infantil	Ensaio cruzado	20 bebês tailandeses saudáveis, 13 do sexo masculino e 7 do sexo feminino, com	Foi determinado o tempo de esvaziamento gástrico (T 1/2 GET) em lactentes usando radiocintilografia Tc99m, com uma média de 116,1 ± 72 minutos, após o consumo de fórmula infantil padrão por 2 semanas. Em seguida, foi administrada fórmula infantil de alfarroba por 2-4 semanas. Foram avaliados o ganho de peso, sintomas de vômitos, tosse noturna,	A goma de alfarroba, como agente espessante, melhora os sintomas clínicos dos lactentes regurgitantes, mas não altera significativamente a fisiologia do esvaziamento gástrico.

			idades entre 4 e 24 semanas,	cólicas, flatulências, características das fezes e o T 1/2 GET.	
Havelund T et al, 1997	Aflurax (Pectina)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo	Pacientes ambulatoriais com mais de 18 anos de idade com sintomas típicos de DRGE e com a mucosa esofágica normal ou grau 1 à endoscopia	Após uma avaliação endoscópica e clínica inicial, os pacientes elegíveis foram randomizados para tratamento com dois comprimidos de Aflurax ou dois comprimidos placebo 30 minutos após as três principais refeições e na hora de dormir, por 4 semanas.	Aflurax reduz a queimação no peito em pacientes com DRGE negativa à endoscopia.
Havelund T et al, 1997	Aflurax (Pectina)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Pacientes ambulatoriais acima de 18 e abaixo de 70 anos com sintomas típicos de DRGE foram elegíveis para o estudo e foi realizado exame endoscópico.	Monitoramento esofágico de pH por 12 horas em crossover durante o tratamento com Aflurax/placebo. Tratamento de manutenção por até 6 meses com dois comprimidos de Aflurax 1200 mg ou placebo, quatro vezes ao dia. Com a porcentagem de tempo com pH abaixo de 4 em 6 mais 6 horas (vertical + supino). Tempo até a recidiva de queimação moderada ou severa (análise por tabela de vida).	Aflurax retarda significativamente a recidiva de queimação moderada ou severa e esofagite erosiva quando utilizado como tratamento de manutenção. A exposição ao ácido não foi significativamente reduzida com o monitoramento de pH.
Greally P et al, 1992	Cisaprida Gaviscon (alginato de sódio) + carobel	Estudo randomizado paralelo	50 bebês alimentados com mamadeira e com vômito crônico, com idade entre 2 e 18 meses, tiveram RGE	Os bebês foram aleatoriamente alocados cisaprida oral 0-2 mg/kg/dose quatro vezes ao dia (grupo A) ou infantil Gaviscon meio sachê para cada alimento de 90 ml (grupo B) por quatro semanas. Carobel também foi prescrita para aquelas crianças do grupo B que não	O grupo que recebeu Gaviscon mais Carobel apresentou melhor desempenho em comparação com o grupo que usou cisaprida, tanto em critérios clínicos quanto nas medições do pH do esôfago inferior. No

	(goma de alfarroba)		confirmada pelo monitoramento do pH do esôfago inferior por 24 horas (pH menor que 4 por pelo menos 5% do período de registro).	estavam totalmente estabelecidas em alimentos sólidos.	entanto, a análise não pareada não conseguiu mostrar claramente a superioridade de um tratamento sobre o outro. Sugeriu-se que o Gaviscon pode melhorar a motilidade esofágica de forma indireta, possivelmente aliviando a esofagite.
Brown R et al, 2015	GutsyGum tm	Ensaio cruzado randomizado, duplo-cego, controlado com intervalo de uma semana entre os tratamentos	Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, com história de refluxo de pelo menos dois anos, que relataram alívio dos sintomas através do uso de antiácidos ou agentes anti secretores.	Os participantes foram instruídos a consumir uma refeição refluxogênica em 20 min e, após a randomização, a mastigar goma por 30 min. Foram realizados acompanhamentos a cada 15 min durante as duas primeiras horas e, depois, a cada 30 min até 4 horas após a refeição. Após uma semana, os participantes trocaram de tratamento e o procedimento foi repetido.	O GutsyGum tm mostrou superioridade sobre a goma placebo no alívio de alguns sintomas da DRGE, incluindo azia e refluxo ácido.
Li BS et al, 2011	Grânulo de tongjiang (TJG)	Ensaio randomizado, controlado, duplo-cego e duplo-simulado	120 voluntários com idades entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de NERD.	Os pacientes receberam 10 g de TJG e 5 mg de citrato de mosaprida simulado três vezes ao dia, e no grupo controle, os pacientes receberam 5 mg de citrato de mosaprida e 10 g de citrato de mosaprida simulado três vezes ao dia. Os cursos de tratamento de ambos os grupos foram de 4 semanas.	O TJG mostrou um efeito definitivo no tratamento da NERD com síndrome de incoordenação de Gan-Wei e poderia melhorar a qualidade de vida do paciente com NERD sem efeitos tóxicos e colaterais óbvios.

Pehl C et al, 1997	Café descafeinado (medida não terapêutica)	Ensaio randomizado e duplo-cego	O estudo incluiu 17 pacientes com DRGE, sendo 11 homens e 6 mulheres, com idades entre 45 e 78 anos. Entre eles, 9 tinham esofagite endoscópica e 8 apresentavam mucosa esofágica normal na endoscopia, mas com resultados patológicos na pHmetria esofágica de 2 horas.	Após jejum de 8 horas, os pacientes foram submetidos a duas medições de pH esofágico de 3 horas em dois dias consecutivos. Em um projeto de estudo duplo-cego, eles receberam, em ordem aleatória, 300 mL de café normal (concentração de cafeína 0,69 mg/mL) ou café descafeinado, juntamente com um café da manhã padronizado.	A quantidade de refluxo gastroesofágico induzida pela ingestão de café comum em pacientes com DRGE pode ser reduzida pela descafeinação do café.
Brazer S R et al, 1995	Café	Estudo cruzado, duplo-cego, de três períodos	16 voluntários saudáveis (7 homens, 9 mulheres) com idade média de 25,9 anos (variação de 20 a 41 anos), sem histórico atual ou prévio de queimação no estômago ou	Foi realizada pHmetria ambulatorial de três horas em 16 voluntários saudáveis, que receberam 300 ml de (i) café comum, café descafeinado ou água da torneira (n = 16), (ii) chá normal, chá descafeinado, água da torneira ou café adaptado ao chá normal em concentração de cafeína (n = 6), e (iii) água sem cafeína e água com cafeína (n = 8), juntamente com um café da manhã padronizado.	O café, em contraste com o chá, aumenta o refluxo gastroesofágico, um efeito que é menos pronunciado após a descafeinação. A cafeína não parece ser responsável pelo refluxo gastroesofágico, que deve ser atribuído a outros componentes do café.

			outros sintomas e doenças gastrointestinais (e sem histórico de cirurgia abdominal, exceto apendicectomia).		
Wendl B et al, 1994	Cafeína	Estudo comparativo	16 voluntários saudáveis, sendo 7 homens e 9 mulheres com idade média de 25,9 anos (variação de 20 a 41 anos) sem histórico de azia ou outros sintomas e doenças gastrointestinais.	a pHmetria ambulatorial de três horas foi realizada nos voluntários, que receberam 300 ml de café normal, café descafeinado ou água da torneira, chá normal, chá descafeinado, água da torneira ou café adaptado ao chá normal em concentração de cafeína e chá sem cafeína e com cafeína. Água contendo cafeína juntamente com um café padronizado.	O café, ao contrário do chá, aumenta o refluxo gastroesofágico, efeito menos pronunciado após a descafeinação. A cafeína não parece ser responsável pelo refluxo gastroesofágico, que deve ser atribuído a outros componentes do café.
Cohen S, 1980	Café instantâneo (Maxwell House); Cimetidina.	Estudo randomizado	Das 57 pessoas entrevistadas (10 homens e 21 mulheres, com idade média de 38,1 anos), 65% limitaram o consumo de café devido a sintomas gastrointestinais,	Todos os participantes jejuaram por pelo menos 8 horas e interromperam o uso de medicamentos por pelo menos 24 horas antes do estudo. A análise gástrica foi realizada usando uma sonda nasogástrica para avaliar o volume e a concentração de íons de hidrogênio no pH 7,0. O café instantâneo foi administrado em um volume total de 150 ml, em doses de 16,7, 30,6, 63,9 e 127,9 mg por kg de peso	Os estudos sugerem que a azia pode estar associada ao café em pacientes com disfunção do EEI (esfíncter esofágico inferior). A redução da secreção ácida pode aliviar os sintomas, o que pode ser alcançado com um produto à base de café. A cimetidina foi eficaz em reduzir a secreção ácida e a azia sem afetar a

			enquanto 35% se abstiveram completamente do café. Além disso, 20 controles assintomáticos da mesma faixa etária foram estudados da mesma forma.	corporal, com base em 2,2 g de sólidos de café por xícara para um homem de 70 kg.	pressão do EEI em resposta ao café. Além disso, os níveis de gastrina diminuem durante a ingestão de refeições proteicas ou infusões gasosas de aminoácidos.
Cohen S, Booth G H Jr., 1975	Café comum, descafeinado, cafeína na secreção gástrica	Estudo duplo-cego, cruzado	Voluntários do sexo masculino e feminino, entre 21 e 36 anos de idade que não tem histórico de doença gastrointestinal ou cirurgias do trato alimentar superior.	Em dias separados, os participantes foram submetidos a um tubo nasogástrico colocado fluoroscopicamente no estômago. Foi feita uma coleta basal de uma hora em cada dia de estudo. Após a coleta basal, água destilada, cafeína, café ou café descafeinado foram instalados diretamente no estômago através do tubo nasogástrico. Todas as substâncias foram administradas à temperatura ambiente.	Os resultados sugerem que os efeitos da cafeína podem diferir dos efeitos das bebidas que a contêm. Além disso, a descafeinação pode não eliminar totalmente os efeitos indesejáveis das bebidas cafeinadas, que podem ser causadas por outros componentes além da cafeína.
Zhang C et al, 2012	Eletroacupuntura combinada com cápsulas Zhizhukuan	Estudo randomizado controlado por placebo.	480 pacientes com DRGE confirmada foram divididos em grupo eletroacupuntura, grupo ZZKZC, grupo terapia	Cada caso no grupo de eletroacupuntura foi tratado com eletroacupuntura em Zusanli (ST 36), Zhongwan (CV 12), Neiguan (PC 6), Taichong (LR 3) e Gongsun (SP 4) uma vez ao dia durante 6 semanas. Cada caso no grupo ZZKZC foi tratado com administração oral de 1,29 g de ZZKZC três vezes ao dia. O grupo de terapia combinada contou com	O efeito do tratamento combinado é mais eficaz, com melhor segurança e eficácia a longo prazo e, portanto, este tratamento combinado é apropriado para uso clínico.

	zhong (ZZKZC)		combinada e grupo controle.	eletroacupuntura e ZZKZC. O grupo controle recebeu administração oral de 5 mg de mosaprida três vezes e 20 mg de pantoprazol duas vezes ao dia.	
Savarino E et al, 2012 (Lucas)	Faringel	Estudo prospectivo e aberto.	48 voluntários saudáveis, 22 homens, com idade média de 44 anos (variando de 22 a 77 anos) e índice de massa corporal médio de 23 kg/m ² (variando de 16 a 34 kg/m ²), sem sintomas digestivos ou sistêmicos e previamente estudados.	Com base na endoscopia e no teste de impedância-pH, os pacientes foram classificados com NERD. Quatro horas após o café da manhã, preencheram dois questionários sobre a presença e intensidade de azia e regurgitação após a refeição, usando uma escala visual analógica (EVA) de 10 cm para cada sintoma. Além disso, foi realizado um período adicional de registro de 2 horas: 1 hora em condições basais e 1 hora após a administração de uma dose única (10 mL) de Faringel.	Faringel é bem tolerado e eficaz na redução da azia, modificando o tempo de exposição ao ácido esofágico, o número de refluxos ácidos e sua migração proximal.

Os resultados apresentam uma visão geral dos estudos clínicos relacionados aos diferentes tratamentos para DRGE com a utilização de produtos naturais aplicados em ensaios clínicos. Para aprofundar o entendimento sobre o objetivo proposto os resultados incluem informações sobre o tipo de intervenção abordada, delineamento do estudo, população avaliada, e principais conclusões de cada pesquisa. Os estudos variam desde ensaios clínicos randomizados e controlados até estudos não-randomizados e multicêntricos, contendo alguns tratamentos voltados para intervenções fitoterápicas como tratamento principal ou como coadjuvantes. As conclusões destacam a eficácia e segurança dos tratamentos, comparando a resposta clínica entre as intervenções e placebo.

DISCUSSÃO

Para o tratamento da DRGE são utilizados fármacos que reduzem os sintomas de tal patologia como dispepsia, dores no peito, sensação de queimação, que são consequências da doença. Os produtos naturais surgem como uma alternativa para aumentar as opções de tratamento e consequentemente melhorias na saúde dos pacientes. Sintomas como sensação de queimação, dores no peito e dispepsia são comuns à doença, por exemplo e durante os estudos clínicos foram avaliados os efeitos desses produtos nesses sintomas, e a performance em cada situação.

Grupos controle e “doentes” foram utilizados para observar esses resultados, e foi notório que em alguns casos esses sintomas foram reduzidos. Zohalinezhad *et al.* (2014) publicaram um estudo comparando uma preparação à base de plantas com monoingrediente *Myrtus communis* L. extrato aquoso liofilizado versus omeprazol em pacientes com sintomas de DRGE, este estudo seguiu um ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado. Em todos os grupos, os escores de refluxo e de dispepsia diminuíram significativamente em comparação com os respectivos valores basais. Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre todos os grupos no questionário final padronizado da escala de frequência para os sintomas da doença do refluxo gastroesofágico aplicado aos pacientes.

Na mesma perspectiva, Zohalinezhad *et al.* (2015) conduziram um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado para avaliar o impacto do extrato de bagas

de murta (*Myrtus communis* L.) em comparação ao omeprazol, e a combinação de omeprazol com o extrato mencionado, em pacientes que apresentam sintomas de DRGE. Porém, os resultados indicaram que apesar da aparente eficácia do produto natural no grupo estudado, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quando comparado ao grupo controle e ao grupo combinado. Resultados semelhantes foram encontrados por Paknejad *et al.* (2021) ao avaliar o xarope de murta para a DRGE em crianças em um ensaio clínico randomizado duplo-cego.

Este cenário sugere que futuras investigações, com desenhos mais precisos e amostras maiores, podem levar a resultados mais conclusivos, fornecendo uma perspectiva mais robusta sobre a viabilidade da avaliação do extrato de bagas de murta como uma potencial intervenção alternativa.

Nos resultados foram analisados os efeitos de produtos como Rikkunshito que é um medicamento fitoterápico kampo amplamente utilizado no Japão para o tratamento de sintomas gastrointestinais superiores em pacientes com dispepsia funcional DRGE. A formulação fitoterápica é composta por diversas ervas medicinais, e sua composição específica pode variar entre os diferentes fabricantes ou preparações. No entanto, em geral, Rikkunshito geralmente inclui os seguintes ingredientes principais: *Atractylodis Lanceae Rhizoma*, *Ginseng Radix* (*Panax ginseng*), *Pinelliae Tuber* (*Pinellia ternata*), *Zizyphi Fructus* (*Ziziphus jujuba*), *Aurantii Nobilis Pericarpium* (*Citrus unshiu peel*) e *Zingiberis Rhizoma* (*Zingiber officinale*) (Tominaga *et al.*, 2015).

Em um ensaio clínico randomizado utilizando rikkunshito durante um tratamento de oito semanas com este medicamento fitoterápico, foram apresentados resultados eficazes para a dispepsia funcional, conforme determinado pela avaliação total do paciente. Portanto, rikkunshito é um candidato potencial para o tratamento clínico da DRGE que envolve dor epigástrica ou queimação epigástrica como sintomas frequentes (Tominaga *et al.* 2012; Tominaga *et al.* 2014)

Além disso, outro estudo clínico (prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, comparativo) com rikkunshito mostrou que pode ser útil para melhorar os sintomas da DRGE em pacientes idosos com DRGE refratária a IBP e com sintomas de dismotilidade relacionados ao ácido. Essa preparação à base de plantas foi eficaz para resolver os sintomas da DRGE pós-prandial. Kohei Otake *et al.* (2015) e Hisayoshi Kawahara *et al.* (2007) demonstraram, através de estudos

clínicos não randomizados envolvendo crianças sintomáticas com DRGE e sem hérnia de hiato, que Rikkunshito provou ser benéfico no tratamento. Não só exibiu efeitos procinéticos, assim como demonstrou um aumento no apetite quando comparado ao controle, o citrato de mosaprida. Além disso, a administração a curto prazo de Rikkunshito resultou num alívio sintomático e redução na exposição ao ácido esofágico, atribuída a uma melhoria na depuração do ácido esofágico. Nessa perspectiva, rikkunshito deve continuar a ser estudado para que mais benefícios sejam esclarecidos e apresentados como forma de tratamento.

Na literatura está estabelecido que a cafeína estimula a secreção de ácido gástrico e reduz a competência do esfíncter esofágico inferior (EEI) em humanos. Esses efeitos da cafeína têm sido usados como evidência de que o café comum não deve ser consumido por pacientes com úlcera péptica ou DRGE. Cohen *et al.* (1975) compararam as relações dose-resposta de cafeína, café normal e café descafeinado para secreção de ácido gástrico e pressão esfíncteriana em indivíduos normais. A principal descoberta foi que os efeitos da cafeína não eram inteiramente semelhantes aos efeitos das bebidas que contêm cafeína. Por outro lado, não se poderia presumir totalmente que a descafeinação eliminasse completamente os efeitos indesejáveis das bebidas cafeinadas, que podem não ser originalmente devidos à cafeína.

Corroborando, outro estudo afirma que a azia foi o principal sintoma gastrointestinal associado ao consumo de café em 31 indivíduos avaliados em estudo randomizado. Indivíduos sintomáticos apresentaram diminuição da pressão basal do esfíncter esofágico inferior (EEI) em comparação com indivíduos assintomáticos. Assim, a azia está associada ao café em certos pacientes com disfunção do EEI (Cohen *et al.*, 1980).

Outrossim, Wendl *et al.* (1994) avaliaram o refluxo gastroesofágico induzido por café e chá antes e depois da descafeinação e realizaram a comparação entre água pura e água contendo cafeína. O café, diferentemente do chá, aumentou o refluxo gastroesofágico, com efeito menos pronunciado após a descafeinação. A cafeína em si não parece ser responsável pelo refluxo gastroesofágico, sendo atribuída a outros componentes do café.

Resultados semelhantes foram encontrados por Brazer *et al.* (1995), tentando correlacionar os efeitos de diferentes cafés no contato ácido, azia e regurgitação em pacientes sensíveis ao café em um estudo cruzado de três períodos, duplo-cego,

onde os sintomas de dispepsia parecem ser influenciados por diferenças presentes no próprio café e as características dos indivíduos suscetíveis. Embora se soubesse que o café está de alguma forma associado à azia e à dispepsia, o mecanismo subjacente permanece pouco compreendido.

Como alternativa de tratamento para a DRGE também é utilizado o formato de tratamento em xarope. O xarope de marmelo é um exemplo. Derivado do extrato da fruta do marmelo (*Cydonia oblonga*), tem sido ocasionalmente mencionado como medicamento caseiro para aliviar os sintomas da DRGE em algumas culturas tradicionais. Estudos de caracterização química indicam que o marmelo contém compostos naturais como pectina, taninos e fibras, que podem possuir propriedades que ajudam a revestir e reduzir a irritação da mucosa gastrointestinal, proporcionando potencialmente alívio temporário dos sintomas de refluxo ácido. No entanto, é importante mencionar que as evidências científicas sobre a eficácia específica do xarope de marmelo no tratamento da DRGE são limitadas. Em um ensaio clínico randomizado, duplo cego realizado em crianças, foi demonstrado que a utilização do xarope de marmelo combinado com a ranitidina melhorou sintomas como dor abdominal, indicando assim um efeito positivo na DRGE em casos pediátricos. Porém, estudos futuros devem ser realizados para que haja uma maior precisão nos resultados obtidos (Naeimi *et al.*, 2019).

Aloe vera é uma planta medicinal conhecida por suas propriedades curativas e é cultivada globalmente para uso em produtos de cuidados com a pele, saúde e bem-estar e, recentemente, estudos demonstraram uma redução na secreção de ácido gástrico pelo uso de xarope. Para avaliar os efeitos benéficos do xarope de *Aloe vera*, Panahi *et al.* (2015) conduziram um ensaio piloto randomizado e controlado positivo em pacientes de 18 a 65 anos com diagnóstico de DRGE. Os participantes do grupo controle receberam omeprazol ou ranitidina e concluiu-se que *A. vera* pode fornecer um tratamento seguro e eficaz para reduzir os sintomas da DRGE. À luz disso, um ensaio clínico randomizado aberto foi conduzido para avaliar a eficácia do xarope de Aloe Vera, com ou sem omeprazol ou pantoprazol, respectivamente, no alívio dos sintomas em indivíduos expostos a mostarda sulfurosa (SM) que é responsável por alguns sintomas. Os resultados sugeriram uma melhoria significativa na gravidade dos sintomas da DRGE em indivíduos expostos ao SM após a adição de Aloe Vera ao pantoprazol (Panahi *et al.*, 2015; Panahi *et al.*, 2016).

A tosse crônica é um dos sintomas presentes em pacientes com DRGE. No entanto, ainda não se tem um tratamento eficaz que melhore essa etiologia. Um ensaio clínico piloto feito recentemente trouxe à luz uma combinação de medicamentos fitoterápicos Ojeok-san (OJS), mais Saengmaek-san (SMS) que ao serem utilizados para alívio da tosse crônica, se demonstraram eficazes trazendo alívio e dos sintomas gastrointestinais (Bhang *et al.*, 2020).

Uma goma de mascar foi desenvolvida a fim de proporcionar alívio para os sintomas da DRGE. GutsyGum™, é uma forma farmacêutica que contém cálcio e uma mistura patenteada de extrato de alcaçuz, papaína e vinagre de maçã (GiGs®). Em um estudo duplo-cego, cruzado e controlado por placebo foi avaliado à redução dos sintomas após uma refeição que causaria refluxo, e os resultados demonstraram que houve alívio principalmente nos sintomas de azia e refluxo ácido, após o consumo desse produto comparado a goma placebo (Brown *et al.*, 2015).

A pectina é uma substância natural encontrada nas frutas, principalmente em cascas e sementes. Um agente anti-refluxo formador de jangadas a base de pectina é uma substância contendo pectina e é destinada a criar uma barreira protetora no estômago, atuando como uma espécie de “jangada” flutuando sobre o conteúdo gástrico. Tendo isso como base, esse produto auxilia na formação de uma camada protetora sobre o conteúdo do estômago, contribuindo para a prevenção do refluxo ácido para o esôfago (Havelund *et al.*, 1997). Ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados conduzidos por Havelund e Aalykke (1997), demonstraram que a formulação formadora de jangadas à base de pectina Aflurax® foi capaz de reduzir a azia nesses pacientes, retardando significativamente sua recorrência quando utilizado como terapia de manutenção.

Outro estudo também foi realizado para avaliar o efeito da pectina. Nesse contexto, foi realizado um estudo para comparar o tratamento sob demanda usando um agente anti refluxo natural formador de jangadas à base de pectina (Aflurax®, Ferrosan) (PRA) com esomeprazol em pacientes com DRGE leve/moderada. No entanto, o tratamento sob demanda com esomeprazol demonstrou clara superioridade sobre o agente formador de jangadas à base de pectina. A maioria dos pacientes expressou preferência pelo tratamento sob demanda em vez da terapia regular. Notavelmente, os indivíduos que favorecem a terapia regular exibiram significativamente mais sintomas no momento da inclusão (Farup *et al.*, 2009).

Uma preparação fitoterápica DA-5204, conhecida como Stillen 2X, contendo extrato etanólico de *Artemisia asiatica*, foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo pacientes com lesão da mucosa do esôfago comprovada endoscopicamente. A eficácia deste remédio fitoterápico foi comparada tanto com a terapia combinada com inibidores da bomba de prótons (IBP) quanto com a monoterapia com IBP. Os resultados indicaram uma melhoria nos sintomas de refluxo, tanto no grupo teste como no grupo placebo. Além disso, foi demonstrado que a eupatilina, um componente chave do DA-5204, inibe a produção de espécies reativas de oxigênio induzidas por FeSO₄ e reduz a expressão gênica induzida pela oxidação. Isto demonstrou que há prevenção de danos epiteliais gástricos induzidos por H₂O₂, sugerindo que a terapia combinada com IBP e DA-5204 pode ter um efeito potencial na cicatrização de danos sutis na mucosa, expressos por alterações mínimas (Cho *et al.*, 2020).

Outra formulação comercial à base de alginato/bicarbonato de sódio em combinação com extratos de *Opuntia ficus-indica* e *Olea europaea* associados a polifenóis (Mucosave®; verum) demonstrou boa tolerabilidade e alta eficácia no controle dos sintomas associados ao refluxo gastroesofágico (RGE) moderado em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado. Sua ação protetora provavelmente está relacionada à capacidade dos ingredientes em manter a integridade da membrana celular da mucosa gástrica (Alecci *et al.*, 2016).

A medicina tradicional oriental desempenha um papel crucial no tratamento alternativo de distúrbios gastrointestinais, incorporando conhecimentos e práticas ancestrais como a fitoterapia. As plantas medicinais, fundamentais neste contexto, oferecem abordagens holísticas que ajudam a manter o equilíbrio corporal e tratar naturalmente problemas gastrointestinais (Malfa *et al.*, 2021). Com base neste princípio, esperava-se que os cientistas procurassem alguma validação científica para confirmar a eficácia destes métodos alternativos. Estudos duplo-cegos randomizados e controlados têm sido usados nas últimas décadas para investigar a real eficácia de certas preparações fitoterápicas no alívio dos sintomas da DRGE. Preparações como grânulos de Tongjiang (Li *et al.*, 2013); HWJND, uma preparação contendo ervas tradicionais chinesas: *Scutellaria baicalensis* Georgi. [Lamiaceae], *Coptis chinensis* Franch. [Ranunculaceae], *Zingiber officinale* Roscoe [Zingiberaceae], *Pinellia cordata* NEBr. [Araceae], *Fritillaria thunbergii* Miq. [Liliaceae], *Taraxacum* FHWigg. [Asteraceae], *Gentiana crassa* subsp Halda.

[*Gentianaceae*], *Citrus aurantium* L. [*Rutaceae*], *Trichosanthes kirilowii* Maxim. [*Cucurbitaceae*], e *Glycyrrhiza glabra* L. [*Fabaceae*] (Li *et al.*, 2022), bem como o extrato padronizado de *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill e *Olea europaea* L. (Malfa *et al.*, 2021), *wu chu yu tang* (WCYT) (Shih *et al.*, 2019) e receita de Hewei Jiangni (HWJNR) (Zhang *et al.*, 2021), mostraram-se promissores para terapia complementar e alternativa para o tratamento da DRGE. Sugere-se que seus princípios ativos exerçam efeitos que reduzem a frequência e a intensidade dos principais sintomas como azia, distensão abdominal e arrotos. Por outro lado, isso não foi observado em estudos com *Satureja hortensis* L. (Salgado), uma planta comestível que o povo iraniano utiliza como componente de sabor em sua dieta. *Satureja hortensis* L., na dose de 500 mg três vezes ao dia, não conseguiu melhorar os sintomas da DRGE em adultos em comparação com o placebo (Kashani *et al.*, 2017).

Os medicamentos fitoterápicos já comercializados como Unani Pesil e Safoof-e-katira apresentariam melhores resultados por não apresentarem efeitos colaterais, demonstrando eficácia superior em comparação ao Omeprazol e sendo bem tolerados por todos os pacientes (Toseef *et al.*, 2015). O consumo de damasco japonês (JA) também se mostrou promissor na redução dos sintomas relacionados à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). A ingestão diária de JA melhorou sintomas de dismotilidade digestiva, resultando em alívio dos sintomas, com efeito mais perceptível observado em indivíduos não idosos e negativos para *H. pylori*. Estes resultados sugerem que o JA deve ser recomendado como suplemento dietético em adultos jovens com sintomas de DRGE (Maekita *et al.*, 2015).

Zhang *et al.* (2021) demonstraram que os grânulos de Jianpi Qinghua (JQ) reduziram a dosagem de inibidores da bomba de prótons (IBP) em pacientes com doença de refluxo não erosiva (NERD) em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplamente simulado, de não inferioridade. Assim, os grânulos com a dose de 10mg de omeprazol, os resultados foram mais eficazes e expressivos do que na dose de 20mg de omeprazol isolado, assim foi visto um notório alívio dos sintomas em pacientes com NERD.

Ingredientes ativos naturais bem documentados na literatura também ocupam um lugar central em ensaios clínicos relacionados à DRGE. Um produto natural à base de ácido hialurônico e sulfato de condroitina provou ser altamente eficaz no controle de curto prazo de problemas de refluxo esofágico e gástrico e inflamação

em um ensaio duplo-cego versus placebo. As investigações endoscópicas revelaram uma resposta criteriosa na melhora da mucosa na patologia esofágica ou gastroduodenal (Palmieri *et al.*, 2009). O pimentão vermelho, um agonista natural do receptor da capsaicina, também foi avaliado por seus efeitos agudos na acomodação gástrica e nos sintomas gastrointestinais superiores em voluntários saudáveis e pacientes com DRGE. Em conclusão, observou-se que este produto natural modula tanto a sensação como a função motora do estômago, causando mais sintomas de queimação abdominal e aumentando a acomodação gástrica em pacientes com DRGE, mas não em voluntários saudáveis (Patcharatrakul *et al.*, 2020).

Em continuidade, Bulat *et al.* (2001) demonstraram que a hortelã, *Mentha L.*, não tem um efeito significativo no refluxo esofágico em voluntários saudáveis. Doses mais elevadas causaram sintomas esofágicos, provavelmente devido à irritação local, mas não descartam um efeito farmacológico diferente em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico. Refluxo ácido significativo parece improvável com doses usuais de hortelã, sugerindo que evitar alimentos com sabor de menta para pacientes com refluxo parece desnecessário, a menos que altas doses sejam usadas.

Os alginatos são comercializados há mais de 40 anos sob diversas marcas, incluindo Faringel e Gaviscon, que já são amplamente utilizados em humanos. Curiosamente, modificações recentes com componentes fitoterápicos como mel, camomila ou *Matricaria recutita L.*, *Calendula officinalis*, Aloe vera, gel de própolis foram adicionadas ao Faringel (contendo alginato e bicarbonato de sódio) para tentar obter mais efeitos em eventos de refluxo e melhorar a cicatrização da mucosa (Savarino *et al.*, 2012). Mais modificações nas soluções protetoras contendo alginato também têm como alvo a acidez gástrica transitória, como Gaviscon mais Carobel, que teve melhor desempenho que a cisaprida de acordo com critérios clínicos e medições de pH esofágico mais baixas (Greally *et al.* 1992) e Gaviscon Double Action Liquid (antiácido mais alginato) que, em um estudo duplo-cego cruzado, foi mais eficaz do que um antiácido sem alginato no controle da exposição pós-prandial ao ácido esofágico.

Outro composto à base de alginato, Faringel, foi avaliado por modificar as características do refluxo e controlar os sintomas em pacientes com doença do refluxo erosiva e não erosiva. Este estudo prospectivo e aberto incluiu pacientes

com azia e regurgitação com doença de refluxo confirmada. Faringel demonstrou boa tolerância e eficácia na redução da azia, modificando o tempo de exposição ao ácido esofágico, o número de eventos de refluxo ácido e sua migração proximal (Savarino *et al.*, 2012).

Além de polímeros como o alginato, polímeros naturais como a goma de alfarroba (LBG) (galactomanana) têm sido administrados com sucesso para o tratamento do refluxo gastroesofágico em bebês. Vivatvakin; Buachum (2003), examinou em um estudo o efeito de uma fórmula infantil à base de alfarroba no esvaziamento gástrico e nos sintomas de regurgitação e concluíram que a formulação com o produto natural como agente espessante melhora os sintomas clínicos em lactentes regurgitantes, mas não altera significativamente a fisiologia do esvaziamento gástrico. Miyazawa *et al.* (2004) também avaliou os efeitos do HL-350 em bebês com sintomas de refluxo, e em seu estudo notou a redução do número de episódios de regurgitação sem afetar o atraso no esvaziamento gástrico.

Todos esses estudos de ensaios clínicos podem levar a um resultado melhor que sugira a abordagem avaliada da preparação à base de plantas e/ou do produto natural como uma intervenção alternativa na prática clínica.

CONCLUSÃO

Os estudos mencionados nesta revisão refletem a diversidade de sintomas presentes na DRGE e os resultados demonstram que, enquanto os medicamentos tradicionais como os inibidores da bomba de prótons (IBPs) continuam a ser uma escolha eficaz e amplamente aceita, há um crescente interesse e potencial nas alternativas fitoterápicas e naturais para o manejo da DRGE.

Produtos naturais, como os extratos de *Myrtus communis* L., *Rikkunshito*, e xarope de *Aloe vera*, mostram promissora eficácia na redução dos sintomas de refluxo e dispepsia. No entanto, foram mencionados estudos que indicam a necessidade de mais estudos para que haja robustez nos resultados e assim ser validada a eficácia no uso desses produtos nesses tratamentos. Ensaios clínicos recentes e as investigações sobre fórmulas como Faringel e goma de alfarroba destacam a importância das abordagens baseadas em alginatos e polímeros naturais na gestão dos sintomas da DRGE.

Embora alguns produtos naturais, como o xarope de marmelo e a pectina, tenham mostrado benefícios em contextos específicos, as evidências permanecem

limitadas, especialmente em comparação com terapias convencionais. A medicina tradicional oriental e os fitoterápicos, em particular, continuam a ser uma área de interesse crescente, demonstrando que, além dos tratamentos estabelecidos, há um valor significativo em explorar e validar abordagens alternativas.

Portanto, as terapias tradicionais continuam a ser a primeira linha de escolha para o tratamento da DRGE, e os estudos sobre produtos naturais e fitoterápicos oferecem uma visão promissora, com um crescimento potencial das opções terapêuticas. No entanto, apesar de muitos produtos naturais serem promissores, é crucial considerar sua segurança e eficácia. Nem todos os produtos têm evidências clínicas suficientemente robustas, e alguns podem interagir com medicamentos prescritos ou ter efeitos adversos, sendo assim, a pesquisa contínua é essencial para determinar a real eficácia desses tratamentos alternativos, garantir a segurança dos pacientes e eventualmente integrá-los de forma mais eficaz à prática clínica.

REFERÊNCIAS

ABDEL-AZIZ, H.; ZAKI, H. F.; NEUHUBER, W.; KELBER, O.; WEISER, D.; KHAYYAL, M. T. Effect of an herbal preparation, STW 5, in an acute model of reflux oesophagitis in rats. **J Pharmacol Sci**, v. 113, n. 2, p. 134-142, 2010.

AGOSTINIS, C. et al. Protective and regenerative effects of a novel medical device against esophageal mucosal damage using in vitro and ex vivo models. **Biomed Pharmacother**, v. 131, p. 110752, nov. 2020.

AKBAL, E. et al. Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on caustic esophageal injuries: an experimental model. **Dis Esophagus**, v. 25, n. 3, p. 188-194, abr. 2012.

ALECCI, U. et al. Efficacy and safety of a natural remedy for the treatment of gastroesophageal reflux: a double-blinded randomized-controlled study. **Evid Based Complement Alternat Med**, p. 2581461, 2016.

ARAKI, Y. et al. The herbal medicine rikkunshito exhibits strong and differential adsorption properties for bile salts. **Exp Ther Med**, v. 3, n. 4, p. 645-649, abr. 2012.

ARAÚJO, C. B. et al. A importância dos produtos naturais no tratamento da Doença do Refluxo Gastroesofágico. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 191-201, 2024.

BINGANA, R. D. et al. Exploring the clinical relevance of “Angico Gum”: an effective biopolymer for topical protection of oesophageal mucosa in gastroesophageal reflux

disease patients. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 76, n. 6, p. 732-742, jun. 2024.

BORTOLI, V. F. et al. Doença do refluxo gastroesofágico - uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 14245-14253, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n3-356.

BRAZER, S. R. et al. Effect of different coffees on esophageal acid contact time and symptoms in coffee-sensitive subjects. **Physiol Behav**, v. 57, n. 3, p. 563-567, mar. 1995.

BROWN, R. et al. Effect of GutsyGum(tm), a novel gum, on subjective ratings of gastro esophageal reflux following a refluxogenic meal. **J Diet Suppl**, v. 12, n. 2, p. 138-145, jun. 2015.

BULAT, R. et al. Lack of effect of spearmint on lower oesophageal sphincter function and acid reflux in healthy volunteers. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 13, n. 6, p. 805-812, jun. 1999.

CHANG, C. C. et al. Conventional western treatment associated with Chinese herbal medicine ameliorates the incidence of head and neck cancer among patients with esophageal cancer. **Integr Cancer Ther**, v. 18, p. 1534735419834353, jan.-dez. 2019.

CHEN, J. D. N.; BRADY, P. Gastroesophageal reflux disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Gastroenterology Nursing**, v. 42, n. 1, p. 20-28, 2019. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000359.

CHENG, Y. et al. Network pharmacology analysis of Hewei Jiangni Granule for gastroesophageal reflux disease and experimental verification of its anti-neurogenic inflammation mechanism. **Drug Des Devel Ther**, v. 16, p. 1349-1363, 5 maio 2022.

CHO, J. H. et al. Efficacy of DA-5204 (Stillen 2X) for patients with gastroesophageal reflux disease. **Medicine**, v. 99, n. 44, p. e22729, 30 out. 2020.

COHEN, S. Pathogenesis of coffee-induced gastrointestinal symptoms. **N Engl J Med**, v. 303, n. 3, p. 122-124, 17 jul. 1980.

DE GOTTARDI, A. et al. Expression of the bile acid receptor FXR in Barrett's esophagus and enhancement of apoptosis by guggulsterone in vitro. **Mol Cancer**, v. 5, p. 48, 20 out. 2006.

DETTMAR, P. W. et al. Administration of an alginate based gastric reflux suppressant on the bioavailability of omeprazole. **Indian J Med Res**, v. 123, n. 4, p. 517-524, abr. 2006.

DIBAISE, J. K. A randomized, double-blind comparison of two different coffee-roasting processes on development of heartburn and dyspepsia in coffee-sensitive individuals. **Dig Dis Sci**, v. 48, n. 4, p. 652-656, abr. 2003.

FARUP, P. G.; HEIBERT, M.; HØEG, V. Alternative vs. conventional treatment given on-demand for gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. **BMC Complement Altern Med**, v. 9, p. 3, 24 fev. 2009.

GAO, L. J.; BAI, X. H. [Clinical trial of acupuncture treatment of gastro-esophageal reflex disease by needling dorsal segment of the governor vessel]. **Zhen Ci Yan Jiu**, v. 41, n. 2, p. 150-153, abr. 2016

GIRI, A. K.; RAWAT, J. K.; SINGH, M.; GAUTAM, S.; KAITHWAS, G. Effect of lycopene against gastroesophageal reflux disease in experimental animals. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, p. 110, 9 abr. 2015.

GREALLY, P.; HAMPTON, F. J.; MACFADYEN, U. M.; SIMPSON, H. A comparison between cisapride and Gaviscon with Carobel in the treatment of gastro-oesophageal reflux in infancy. **Irish Medical Journal**, v. 85, n. 4 Suppl, p. 14, 1992.

GREALLY, P.; HAMPTON, F. J.; MACFADYEN, U. M.; SIMPSON, H. Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastro-oesophageal reflux. **Archives of Disease in Childhood**, v. 67, n. 5, p. 618-621, maio 1992.

GUPTA, S. S.; AZMI, L.; MOHAPATRA, P. K.; RAO, C. V. Flavonoids from whole plant of Euphorbia hirta and their evaluation against experimentally induced gastroesophageal reflux disease in rats. **Pharmacognosy Magazine**, v. 13, Suppl 1, p. S127-S134, jan. 2017.

HAVELUND, T.; AALYKKE, C.; RASMUSSEN, L. Efficacy of a pectin-based anti-reflux agent on acid reflux and recurrence of symptoms and oesophagitis in gastro-oesophageal reflux disease. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, n. 5, p. 509-514, maio 1997.

HAVELUND, T.; AALYKKE, C. The efficacy of a pectin-based raft-forming anti-reflux agent in endoscopy-negative reflux disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 32, n. 8, p. 773-777, ago. 1997.

HURR, T. J.; HURR, N. E. Acacia pycnantha and gum arabic an alternative to antacids and proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux. **Oxford Medical Case Reports**, v. 2021, n. 11-12, 1 nov. 2021.

ISLAMI, F.; NASSERI-MOGHADDAM, S.; POURSHAMS, A.; POUSTCHI, H.; SEMNANI, S.; KAMANGAR, F.; et al. Determinants of gastroesophageal reflux

disease, including hookah smoking and opium use: a cross-sectional analysis of 50,000 individuals. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, e89256, 21 fev. 2014.

JABRI, M. A.; TOUNSI, H.; ABDELLAOUI, A.; MARZOUKI, L.; SEBAI, H. Protective effects of *Artemisia campestris* extract against gastric acid reflux-induced esophageal mucosa injuries. **Pathophysiology**, v. 25, n. 1, p. 63-69, mar. 2018.

JABRI, M. A.; TOUNSI, H.; RTIBI, K.; MARZOUKI, L.; SAKLY, M.; SEBAI, H. Ameliorative and antioxidant effects of myrtle berry seed (*Myrtus communis*) extract during reflux-induced esophagitis in rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 9, p. 1575-1585, set. 2016.

KARAMANOLIS, G.; POLYMEROS, D.; TRIANTAFYLLOU, K.; TZATHAS, C.; LADAS, S. Olive oil for symptomatic relief of duodeno-gastro-oesophageal reflux after gastrectomy. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, n. 11, p. 1239, nov. 2006.

KASHANI, A. H. F.; HEYDARIRAD, G.; YOUSEFI, S. S.; CHOOPANI, R.; KAMALINEJAD, M.; VARNOSFADERANI, S. K.; et al. Effects of "Satureja hortensis L." on improving adult gastroesophageal reflux disease: A double-blinded, randomized, controlled clinical trial. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 20, n. 2, 12 fev. 2018.

KATO, R.; KISHIBAYASHI, J. Prevention of gastroesophageal reflux in the severely disabled patients using pectin gel. **No To Hattatsu**, v. 34, n. 5, p. 437-438, set. 2002. (Em japonês).

KAWAHARA, H.; KUBOTA, A.; HASEGAWA, T.; OKUYAMA, H.; UENO, T.; IDA, S.; et al. Effects of rikkunshito on the clinical symptoms and esophageal acid exposure in children with symptomatic gastroesophageal reflux. **Pediatric Surgery International**, v. 23, n. 10, p. 1001-1005, out. 2007.

KAWAHARA, H.; KUBOTA, A.; HASEGAWA, T.; OKUYAMA, H.; UENO, T.; IDA, S.; FUKUZAWA, M. Effects of rikkunshito on the clinical symptoms and esophageal acid exposure in children with symptomatic gastroesophageal reflux. **Pediatric Surgery International**, v. 23, n. 10, p. 1001-1005, out. 2007.

KAWAHARA, H.; MITANI, Y.; NOMURA, M.; NOSE, K.; YONEDA, A.; HASEGAWA, T.; et al. Impact of rikkunshito, an herbal medicine, on delayed gastric emptying in profoundly handicapped patients. **Pediatric Surgery International**, v. 25, n. 11, p. 987-990, nov. 2009.

KAWAHARA, H.; OKUYAMA, H.; NOSE, K.; NAKAI, H.; YONEDA, A.; KUBOTA, A.; et al. Physiological and clinical characteristics of gastroesophageal reflux after congenital diaphragmatic hernia repair. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 45, n. 12, p. 2346-2350, dez. 2010.

KAWAHARA, H.; TAZUKE, Y.; SOH, H.; YONEDA, A.; FUKUZAWA, M. Physiological analysis of the effects of rikkunshito on acid and non-acid gastroesophageal reflux using pH-multichannel intraluminal impedance monitoring. **Pediatric Surgery International**, v. 30, n. 9, p. 927-931, set. 2014.

KIM, S. H.; SHIN, M. R.; LEE, A. R.; SEO, B. I.; PARK, H. J.; ROH, S. S. Improvement of inflammation through antioxidant pathway of Gardeniae Fructus 50% EtOH extract (GE) from acute reflux esophagitis rats. **Biomed Research International**, 2020, 24 fev. 2020.

KITAGAWA, H.; MUNEKAGE, M.; MATSUMOTO, T.; SADAKANE, C.; FUKUTAKE, M.; AOKI, K.; et al. Pharmacokinetic profiles of active ingredients and its metabolites derived from Rikkunshito, a ghrelin enhancer, in healthy Japanese volunteers: A cross-over, randomized study. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, e0133159, 17 jul. 2015.

KONDO, T.; OSHIMA, T.; KOSEKI, J.; HATTORI, T.; KASE, Y.; TOMITA, T.; et al. Effect of rikkunshito on the expression of substance P and CGRP in dorsal root ganglion neurons and voluntary movement in rats with experimental reflux esophagitis. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 26, n. 7, p. 913-921, jul. 2014.

KU, S. K.; KIM, J. S.; SEO, Y. B.; KIM, Y. U.; HWANG, S. L.; LEE, Y. C.; et al. Effect of Curculigo orchoides on reflux esophagitis by suppressing proinflammatory cytokines. **American Journal of Chinese Medicine**, v. 40, n. 6, p. 1241-1255, 2012.

KUSUNOKI, H.; HARUMA, K.; HATA, J.; ISHII, M.; KAMADA, T.; YAMASHITA, N.; et al. Efficacy of rikkunshito, a ghrelin receptor agonist, on the treatment of functional dyspepsia. **Journal of Gastroenterology**, v. 48, n. 11, p. 1321-1334, nov. 2013.

LI, B. S.; LI, Z. H.; TANG, X. D.; ZHANG, L. Y.; ZHAO, Y. P.; BIAN, L. Q.; et al. A randomized, controlled, double-blinded and double-dummy trial of the effect of tongjiang granule on the nonerosive reflux disease of Gan-Wei incoordination syndrome. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, v. 17, n. 5, p. 339-345, maio 2011.

LI, B. S.; ZHANG, L. Y.; PENG, Z. T.; LIN, Y. Y.; TANG, X. D. Tongjiang granule intervened non-erosive reflux disease patients of Gan-Wei incoordination syndrome: A curative effect observation. **Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi**, v. 33, n. 7, p. 915-919, jul. 2013. (Em chinês).

LI, F.; YUAN, Y.; WU, D.; LI, J.; HAN, H.; LI, X.; et al. Herbal medicine Hewei Jiangni Decoction is noninferior to oral omeprazole for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease: A randomized, double-blind, and double-dummy controlled trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2022, 22 set. 2022.

LI, Y.; WO, J. M.; LIU, Q.; LI, X.; MARTIN, R. C. Chemoprotective effects of Curcuma aromatica on esophageal carcinogenesis. **Annals of Surgical Oncology**, v. 16, n. 2, p. 515-523, fev. 2009.

LYU, Y. R.; KIM, K. I.; YANG, C.; JUNG, S. Y.; KWON, O. J.; JUNG, H. J.; et al. Efficacy and safety of Ojeok-San plus Saengmaek-San for gastroesophageal reflux-induced chronic cough: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, artigo 787860, 1 mar. 2022.

LYU, Y. R.; KIM, K. I.; YANG, C.; JUNG, S. Y.; KWON, O. J.; JUNG, H. J.; et al. Efficacy and Safety of Ojeok-San Plus Saengmaek-San for Gastroesophageal Reflux-Induced Chronic Cough: A Pilot, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 787860, 2022.

MAEKITA, T.; KATO, J.; ENOMOTO, S.; YOSHIDA, T.; UTSUNOMIYA, H.; HAYASHI, H.; et al. Japanese apricot improves symptoms of gastrointestinal dysmotility associated with gastroesophageal reflux disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 26, p. 8170-8177, 2015.

MAHATTANADUL, S.; RIDTITID, W.; NIMA, S.; PHDOONGSOMBUT, N.; RATANASUwon, P.; KASIWONG, S. Effects of Morinda citrifolia aqueous fruit extract and its biomarker scopoletin on reflux esophagitis and gastric ulcer in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 2, p. 243-250, 2011.

MALFA, G. A.; DI GIACOMO, C.; CARDIA, L.; SORPARA, E. E.; MANNUCCI, C.; CALAPAI, G. A standardized extract of Opuntia ficus-indica (L.) Mill and Olea europaea L. improves gastrointestinal discomfort: A double-blinded randomized-controlled study. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 7, p. 3756-3768, 2021.

MASCHER, H.; KIKUTA, C.; SCHIEL, H. Pharmacokinetics of menthol and carvone after administration of an enteric coated formulation containing peppermint oil and caraway oil. **Arzneimittelforschung**, v. 51, n. 6, p. 465-469, 2001.

MAZUMDER, A.; KUMAR, N.; DAS, S. A Comparative Evaluation of Various Therapies of Synthetic Drugs with Amla and Honey Combination for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 57, n. 2, p. 540–546, 2023.

MIN, Y. S.; YIM, S. H.; BAI, K. L.; CHOI, H. J.; JEONG, J. H.; SONG, H. J.; et al. The effects of apigenin-7-O-beta-D-glucuronopyranoside on reflux oesophagitis and gastritis in rats. **Autonomic & Autacoid Pharmacology**, v. 25, n. 3, p. 85-91, 2005.

MIWA, H.; KOSEKI, J.; OSHIMA, T.; KONDO, T.; TOMITA, T.; WATARI, J.; MATSUMOTO, T.; et al. A traditional Japanese medicine, may relieve abdominal symptoms in rats with experimental esophagitis by improving the barrier function of

epithelial cells in esophageal mucosa. **Journal of Gastroenterology**, v. 45, n. 5, p. 478-487, 2010.

MIYAZAWA, R.; TOMOMASA, T.; KANEKO, H.; ARAKAWA, H.; MORIKAWA, A. Effect of formula thickened with reduced concentration of locust bean gum on gastroesophageal reflux. **Acta Paediatrica**, v. 96, n. 6, p. 910-914, 2007.

MIYAZAWA, R.; TOMOMASA, T.; KANEKO, H.; ARAKAWA, H.; SHIMIZU, N.; MORIKAWA, A. Effects of pectin liquid on gastroesophageal reflux disease in children with cerebral palsy. **BMC Gastroenterology**, v. 8, p. 11, 2008.

MIYAZAWA, R.; TOMOMASA, T.; KANEKO, H.; MORIKAWA, A. Effect of formula thickened with locust bean gum on gastric emptying in infants. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 42, n. 12, p. 808-812, 2006.

MIYAZAWA, R.; TOMOMASA, T.; KANEKO, H.; MORIKAWA, A. Effect of locust bean gum in anti-regurgitant milk on the regurgitation in uncomplicated gastroesophageal reflux. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 38, n. 5, p. 479-483, 2004.

MORITA, T.; FURUTA, K.; ADACHI, K.; OHARA, S.; TANIMURA, T.; KOSHINO, K.; et al. Effects of Rikkunshito (TJ-43) on Esophageal Motor Function and Gastroesophageal Reflux. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 18, n. 2, p. 181–186, 2012.

MORO, P. A.; FLACCO, V.; CASSETTI, F.; CLEMENTI, V.; COLOMBO, M. L.; CHIESA, G. M.; MENNITI-IPPOLITO, F.; RASCHETTI, R.; SANTUCCIO, C. Hypovolemic shock due to severe gastrointestinal bleeding in a child taking an herbal syrup. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanità**, v. 47, n. 3, p. 278-283, 2011.

NAEIMI, M.; KIANIFAR, H.; MEMARIANI, Z.; KAMALINEJAD, M.; BIJANI, A.; SAGHEBI, R.; et al. Comparison of the efficacy of ranitidine and quince syrup on gastroesophageal reflux disease in children. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 45, p. 215–221, 2019.

NAHATA, M.; MUTO, S.; ORIDATE, N.; OHNISHI, S.; NAKAGAWA, K.; SADAKANE, C.; et al. Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 303, n. 1, p. G42-G53, 2012.

NAM, H. H.; NAN, L.; CHOO, B. K. Dichloromethane Extracts of Geranium Koreanum Kom. Alleviates Esophagus Damage in Acute Reflux Esophagitis-Induced Rats by Anti-Inflammatory Activities. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, p. 3622, 2018.

NAM, H. H.; NAN, L.; CHOO, B. K. Inhibitory effects of *Camellia japonica* on cell inflammation and acute rat reflux esophagitis. **Chinese Medicine**, v. 16, n. 1, p. 6, 2021.

NAN, L.; NAM, H. H.; CHOO, B. K.; PARK, J. C.; KIM, D. G.; LEE, J. H.; et al. An Ethanolic Extract of *Allium hookeri* Root Alleviates Reflux Esophagitis and Modulates NF- κ B Signaling. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, p. 1834681, 2018.

NAN, L.; NAM, H. H.; PARK, B. Y.; KIM, B. T.; CHOO, B. K. Ameliorative effects of *Magnolia sieboldii* buds hexane extract on experimental reflux esophagitis. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 9, p. 2385-2396, 2020.

NAN, L.; NAM, H. H.; PARK, J. C.; CHOO, B. K. Ethanol extract of *Magnolia sieboldii* buds ameliorated esophageal tissue injury induced by gastric acid reflux in rats via regulating the nuclear factor- κ B signaling pathway. **Pharmacognosy Magazine**, v. 16, n. 67, p. 161–168, 2020.

OH, T. Y.; LEE, J. S.; AHN, B. O.; CHO, H.; KIM, W. B.; KIM, Y. B.; KIM, H. K.; KIM, D. Y.; SONG, K. S. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 30, n. 8, p. 905-915, 15 abr. 2001.

OH, T. Y.; LEE, J. S.; AHN, B. O.; CHO, H.; KIM, W. B.; KIM, Y. B.; KIM, H. K.; KIM, D. Y.; SONG, K. S. Oxidative stress is more important than acid in the pathogenesis of reflux oesophagitis in rats. **Gut**, v. 49, n. 3, p. 364-371, set. 2001.

OTAKE, K.; UCHIDA, K.; MORI, K.; IDE, S.; KOIKE, Y.; TAKAMURA, M.; FUKUDA, S. Efficacy of the Japanese herbal medicine rikkunshito in infants with gastroesophageal reflux disease. **Pediatrics International**, v. 57, n. 4, p. 673-676, ago. 2015.

PAKNEJAD, M. S.; EFTEKHARI, K.; RAHIMI, R.; VIGEH, M.; NAGHIZADEH, A.; KARIMI, M. Myrtle (*Myrtus communis* L.) fruit syrup for gastroesophageal reflux disease in children: A double-blind randomized clinical trial. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 11, p. 6369-6376, nov. 2021.

PALMIERI, B.; CORBASCIO, D.; CAPONE, S.; REYNOLDS, J. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of oesophagitis and gastritis: symptomatic effect. **Trends in Medicine**, v. 9, n. 4, p. 219-225, 2009.

PANAHI, Y.; ASLANI, J.; HAJIHASHEMI, A.; KALKHORANI, M.; GHAANEI, M.; SAHEBKAR, A. Effect of Aloe Vera and Pantoprazole on Gastroesophageal Reflux Symptoms in Mustard Gas Victims: A Randomized Controlled Trial. **Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n. 3, p. 190-194, 30 set. 2016.

PANAHI, Y.; KHEDMAT, H.; VALIZADEGAN, G.; MOHTASHAMI, R.; SAHEBKAR, A. Efficacy and safety of Aloe vera syrup for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a pilot randomized positive-controlled trial. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 35, n. 6, p. 632-636, dez. 2015.

PATCHARATRAKUL, T.; KRIENGKIRAKUL, C.; CHAIWATANARAT, T.; GONLACHANVIT, S. Acute effects of red chili, a natural capsaicin receptor agonist, on gastric accommodation and upper gastrointestinal symptoms in healthy volunteers and gastroesophageal reflux disease patients. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3740, 4 dez. 2020.

PEHL, C.; PFEIFFER, A.; WENDL, B.; KAESS, H. The effect of decaffeination of coffee on gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 11, n. 3, p. 483-486, jun. 1997.

RIBALDONE, D. G.; RAJESH, P.; CHANDRADHARA, D.; ASTEGIANO, M.; PELLICANO, R. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of a novel oral bioadhesive formulation for the treatment of nonerosive reflux disease-related symptoms. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 32, n. 2, p. 163-170, 1 fev. 2021.

ROH, S. S.; SHIN, M. R.; SHIN, S. H.; LEE, J. Y.; SONG, Y. O.; WOO, M.; JEONG, K. S. Low-molecular-weight oligonol, a polyphenol derived from lychee fruit, attenuates experimental reflux esophagitis and HCl/ethanol-induced gastric ulcer. **Journal of Medicinal Food**, v. 20, n. 12, p. 1214-1221, dez. 2017.

SAKATA, Y.; TOMINAGA, K.; KATO, M.; TAKEDA, H.; SHIMOYAMA, Y.; TAKEUCHI, T.; G-PRIDE STUDY GROUP. Clinical characteristics of elderly patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease from the G-PRIDE study who responded to rikkunshito. **BMC Gastroenterology**, v. 14, p. 116, 2 jul. 2014.

SAVARINO, E.; DE BORTOLI, N.; ZENTILIN, P.; MARTINUCCI, I.; BRUZZONE, L.; FURNARI, M.; MARCHI, S.; SAVARINO, V. Alginate controls heartburn in patients with erosive and nonerosive reflux disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 32, p. 4371-4378, 28 ago. 2012.

SAVINO, F.; MURATORE, M. C.; SILVESTRO, L.; OGGERO, R.; MOSTERT, M. Allergy to carob gum in an infant. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 29, n. 4, p. 475-476, out. 1999.

SHAKERI, A.; HASHEMPUR, M. H.; MOJIBIAN, M.; ALIASL, F.; BIOOS, S.; NEJATBAKHS, F. A comparative study of ranitidine and quince (*Cydonia oblonga* mill) sauce on gastroesophageal reflux disease (GERD) in pregnancy: a randomised, open-label, active-controlled clinical trial. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 38, n. 7, p. 899-905, out. 2018.

SHIH, Y. S.; TSAI, C. H.; LI, T. C.; YU, C. J.; CHOU, J. W.; FENG, C. L.; LIU, C. Y. Effect of wu chu yu tang on gastroesophageal reflux disease: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Phytomedicine**, v. 56, p. 118-125, 15 mar. 2019.

SHIMIZU, Y.; SHIMOYAMA, Y.; KAWADA, A.; KUSANO, M.; HOSOMI, Y.; SUGIYAMA, T.; GOTO, Y. Gastrointestinal symptoms in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with pirfenidone and herbal medicine. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 28, n. 3, p. 433-442, jul.-set. 2014.

SHIN, M. R.; AN, H. J.; SEO, B. I.; ROH, S. S. Anti-apoptotic effect of banhasasim-tang on chronic acid reflux esophagitis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 25, p. 4644-4653, 7 jul. 2017.

SIGMUND, C. J.; MCNALLY, E. F. The action of a carminative on the lower esophageal sphincter. **Gastroenterology**, v. 56, n. 1, p. 13-18, jan. 1969.

SINGH, P.; SINGH, N.; SENGUPTA, S.; PALIT, G. Ameliorative effects of Panax quinquefolium on experimentally induced reflux oesophagitis in rats. **Indian Journal of Medical Research**, v. 135, n. 3, p. 407-413, mar. 2012.

SONG, H. J.; SHIN, C. Y.; OH, T. Y.; MIN, Y. S.; PARK, E. S.; SOHN, U. D. Eupatilin with heme oxygenase-1-inducing ability protects cultured feline esophageal epithelial cells from cell damage caused by indomethacin. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 32, n. 4, p. 589-596, abr. 2009.

SOUSA, L. S.; SILVA, A. M.; OLIVEIRA, P. R. Diagnóstico e manejo da Doença do Refluxo Gastroesofágico: uma revisão. **Brazilian Journal of Health Research**, 2023.

TAKAHASHI, M.; NAKAJIMA, M.; MUROI, H.; SATOMURA, H.; DOMEKI, Y.; IHARA, K. et al. Prevention of the chemotherapy-induced oral mucositis in esophageal cancer by use of Hangeshashinto (TJ-14). **International Surgery**, v. 103, n. 7-8, p. 401-408, jul. 2018.

TOKASHIKI, R.; OKAMOTO, I.; FUNATO, N.; SUZUKI, M. Rikkunshito improves globus sensation in patients with proton-pump inhibitor-refractory laryngopharyngeal reflux. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 31, p. 5118-5124, 21 ago. 2013.

TOMINAGA, K.; IWAKIRI, R.; FUJIMOTO, K.; FUJIWARA, Y.; TANAKA, M.; SHIMOYAMA, Y. et al. GERD 4 Study Group. Rikkunshito improves symptoms in PPI-refractory GERD patients: a prospective, randomized, multicenter trial in Japan. **Journal of Gastroenterology**, v. 47, n. 3, p. 284-292, mar. 2012.

TOMINAGA, K.; KATO, M.; TAKEDA, H.; SHIMOYAMA, Y.; UMEGAKI, E.; IWAKIRI, R. et al. G-PRIDE Study Group. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor: the G-PRIDE study. **Journal of Gastroenterology**, v. 49, n. 10, p. 1392-1405, out. 2014.

TOSEEF, M. U.; SAEED, A.; MOHI-UD-DIN, E.; USMANGHANI, K.; NAZAR, H.; NAWAZ, A.; AHMAD, I.; SIDDIQUI, F. A. Comparative clinical evaluation on herbal formulation Pepsil, Safoof-e-Katira and Omeprazole in gastro esophageal reflux disease. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 28, n. 3, p. 863-870, mai. 2015.

TOSTA, L. M. et al. Fitoterapia e produtos naturais: terapêutica para prevenção do esôfago de Barrett. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 2389-2406, 2024.

TRAD, G.; SHEIKHAN, N.; MA, J.; GHERIANI, A. G.; SAGASLLI, A. Acute Esophageal Necrosis Syndrome (Black Esophagus): A Case Report of Rare Presentation. **Cureus**, v. 14, n. 4, p. e24276, 19 abr. 2022.

VANDENPLAS, Y.; HACHIMI-IDRISSI, S.; CASTEELS, A.; MAHLER, T.; LOEB, H. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. **European Journal of Pediatrics**, v. 153, n. 6, p. 419-423, jun. 1994.

VIVATVAKIN, B.; BUACHUM, V. Effect of carob bean on gastric emptying time in Thai infants. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 12, n. 2, p. 193-197, 2003.

WANG, X. H.; WEN, H.; YOU, S. H.; XU, X. F.; WEN, W. An experimental study of using Chai Lai Prescription to treat in vitro rabbit models of reflux esophagitis. **Chinese Medical Journal (Engl)**, v. 126, n. 23, p. 4557-4561, dez. 2013.

WANG, Z.; SHEN, L.; WANG, J.; SHAN, B.; ZHANG, L.; LU, F. et al. Immunostimulatory effect of a composition isolated from white peony root oral liquid in the treatment of radiation-induced esophagitis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 6, n. 4, p. 1010-1014, out. 2013.

WENDL, B.; PFEIFFER, A.; PEHL, C.; SCHMIDT, T.; KAESE, H. Effect of decaffeination of coffee or tea on gastro-oesophageal reflux. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 8, n. 3, p. 283-287, jun. 1994.

XU, G. Treatment of reflux laryngopharyngitis with modified banxia xiexin tang (Pinellia decoction for draining the heart)--a report of 40 cases. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 26, n. 2, p. 127-131, jun. 2006.

XU, H. R.; BO, P.; YUAN, Y. Study on integrated Chinese and Western therapy and criterion for efficacy evaluation of gastroesophageal reflux disease--a clinical observation on 116 cases. **Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi**, v. 27, n. 3, p. 204-207, mar. 2007.

ZATERKA, S. et al. Perspectiva histórica do tratamento clínico da doença do refluxo gastroesofágico. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 202-208, abr. 2019.

ZAYACHKIVSKA, O.; PSHYK-TITKO, I.; HRYCEVYCH, N.; SAVYTSKA, M. New insight into esophageal injury and protection in physiologically relevant animal models. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 65, n. 2, p. 295-307, abr. 2014.

ZHANG, C.; GUO, L.; GUO, X.; GUO, X.; LI, G. Clinical curative effect of electroacupuncture combined with zhizhukuanzhong capsules for treating gastroesophageal reflux disease. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 32, n. 3, p. 364-371, set. 2012.

ZHANG, C. X.; GUTO, L. K.; GUO, B. R. Clinical efficacy of electroacupuncture combined with dalitong granule for gastroesophageal reflux disease and its mechanism. **Zhongguo Zhen Jiu**, v. 32, n. 6, p. 491-498, jun. 2012.

ZHANG, J. et al. JianpiQinghua granule reduced PPI dosage in patients with nonerosive reflux disease: A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, noninferiority study. **Phytomedicine**, v. 88, p. 153584, 15 jul. 2021.

ZHANG, Q.; TAN, X. P.; WANG, W. Z. Clinical effects of dalitong granule combined proton pump inhibitors on gastroesophageal reflux disease. **Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi**, v. 32, n. 4, p. 464-467, abr. 2012. (Em Chinês). PMID: 22803423.

ZHANG, W. et al. Therapeutic effects of the integrated acupuncture and Chinese herbal medicine on reflux esophagitis. **Zhongguo Zhen Jiu**, v. 37, n. 7, p. 729-733, jul. 2017.

ZHANG, X. et al. Efficacy and safety of the Chinese herbal formula Hewei Jiangni recipe for NERD with cold-heat complex syndrome: study protocol for a double-blinded randomized controlled trial. **Trials**, v. 22, n. 1, p. 545, 18 ago. 2021.

ZOHALINEZHAD, M. E.; HOSSEINI-ASL, M. K.; AKRAMI, R.; NIMROUZI, M.; SALEHI, A.; ZARSHENAS, M. M. Myrtus communis L. Freeze-Dried Aqueous Extract Versus Omeprazol in Gastrointestinal Reflux Disease: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, v. 21, n. 1, p. 23-29, jan. 2016.

ZOHALINEZHAD, M. E. et al. Effects of Quince syrup on clinical symptoms of children with symptomatic gastroesophageal reflux disease: A double-blind randomized controlled clinical trial. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 21, n. 4, p. 268-276, nov. 2015.