



CURSO DE MEDICINA

GABRIELA AZEVEDO CARDOSO PINTO

**TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DA DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2023

GABRIELA AZEVEDO CARDOSO PINTO

**TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DA DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientador: Dr. André Luis Barbosa Romeo

Salvador

2023

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade de realizar um trabalho científico o qual me fez desenvolver habilidades novas e lograr conhecimentos enriquecedores.

À minha mãe Márcia Azevedo, meu pai Nilo Cardoso e minha irmã Karina Azevedo que me permitiram ultrapassar obstáculos físicos, mentais e emocionais durante todo o percurso de realização do trabalho.

Às minhas amigas Bárbara, Lorenza, Lorena e Beatriz, por todo o companheirismo, apoio e acolhimento; por me guiarem e me incentivaram nos momentos mais difíceis.

Ao meu amigo e colega de curso Gabriel Mascarenhas, pelo compartilhamento de experiências, aprendizados e conhecimentos fundamentais para a elaboração do estudo.

À professora Shirley Cruz e ao meu orientador Dr. André Romeo, pelo auxílio na correção do projeto, conselhos, ensinamentos e sugestões, além de toda paciência, disponibilidade para discussão e dedicação empregada na realização da revisão.

À Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública por oferecer todos os recursos necessários para elaboração da pesquisa e por me permitir sempre melhorar meu desempenho, crescendo como pessoa e como estudante na trajetória de formação profissional.

RESUMO

Introdução: a doença do refluxo gastroesofágico é uma afecção crônica que ocorre devido ao fluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal para o esôfago, acarretando diversos sintomas, como a pirose e a regurgitação. Diversas terapêuticas, tanto clínicas quanto cirúrgicas, foram utilizadas ao longo do tempo para tentativa de cura da patologia e/ou alívio dos sintomas. A abordagem endoscópica, adotada recentemente, mostra-se uma opção viável e menos invasiva, para o manejo da doença, trazendo diversos benefícios aos pacientes. **Objetivo:** revisar e descrever as diversas formas de abordagens endoscópicas empregadas no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, no intuito de refletir sobre a eficácia e possíveis complicações dessas opções terapêuticas. **Metodologia:** o trabalho consiste numa revisão sistemática, com busca ativa na literatura, de acordo com o PRISMA. A coleta de artigos elegíveis foi realizada nas plataformas MEDLINE via PubMed e SciELO. Foram selecionados artigos cujos desenhos de estudo correspondem a ensaios clínicos e coortes prospectivas publicados nos últimos 23 anos. Os dados foram armazenados na plataforma *Mendeley* para posterior extração manual. **Resultados:** os resultados evidenciaram, em sua maioria, que o uso das terapias endoscópicas apresentam muitos benefícios a curto prazo, comparado ao uso da terapia medicamentosa com inibidores da bomba de prótons e com a realização da cirurgia laparoscópica. **Conclusão:** o trabalho evidenciou a necessidade de verificação da eficácia da terapêutica endoscópica no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico a longo prazo. Embora as técnicas endoscópicas melhorem os escores de avaliação de saúde, reduzam a exposição do esôfago ao ácido, a pressão e o número de relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior, a incidência de episódios de refluxo e a necessidade do uso da medicação a curto prazo, não existem evidências suficientes para apoiar o uso dessas terapias na prática e atestar sua aplicabilidade em períodos prolongados. Por conseqüência, outros ensaios clínicos randomizados devem ser conduzidos para avaliação de sua eficácia a longo prazo.

Palavras-chave: doença do refluxo gastroesofágico. Refluxo ácido gástrico. DRGE. Tratamento Endoscópico.

ABSTRACT

Introduction: gastroesophageal reflux disease is a chronic condition that occurs due to the retrograde flow of gastroduodenal content into the esophagus, resulting in several symptoms, such as heartburn and regurgitation. Several therapies, both clinical and surgical, have been used over time to try to cure the pathology and/or relieve symptoms. The endoscopic approach, recently adopted, is a viable and less invasive option for the management of the disease, bringing several benefits to patients. **Objective:** to review and describe the multiple forms of endoscopic approaches employed in the treatment of gastroesophageal reflux disease, in order to reflect on the efficacy and possible complications of these therapeutic options. **Methodology:** the study consists of a systematic review, with an active search in literature, according to PRISMA. The collection of eligible articles was performed in the MEDLINE platform via PubMed and SciELO. Articles which study designs correspond to clinical trials and prospective cohorts published in the last 23 years were selected. Data was stored in the *Mendeley* platform for later manual extraction. **Results:** the results showed, in their majority, that the use of endoscopic therapies present many benefits in the short term, compared to the use of drug therapy with proton pump inhibitors and with the performance of laparoscopic surgery. **Conclusion:** the study showed the existing gaps regarding the efficacy of endoscopic therapy in the treatment of long-term gastroesophageal reflux disease. Although endoscopic techniques improve health assessment scores, esophageal exposure to acid, pressure and number of transient lower esophageal sphincter relaxations, the incidence of reflux episodes, and the need for short-term use of medication, there is no sufficient evidence to support the use of these therapies in practice and attest to their applicability over prolonged periods. Therefore, other randomized controlled trials should be conducted to evaluate their long-term efficacy.

Keywords: gastroesophageal reflux disease. Gastric acid reflux. GERD. Endoscopic Treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos seguindo protocolo PRISMA	25
Quadro 1 – Autor/ano, título, método, local, periódico – Características gerais dos artigos selecionados	27
Quadro 2 – Intervenção, desfechos observados, principais resultados, limitações do estudo e efeitos colaterais/complicações - Características específicas dos estudos selecionados	28
Quadro 3 – Aplicação da ferramenta ROBINS-I para análise de viés de seleção	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	American Society of Anesthesiology
BID	Bis in die
C-BLART	Clip band ligation anti-reflux therapy
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DECS	Descritores em Ciências de Saúde
DMSO	Sulfóxido de Dimetilo
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EBL	Endoscopic band ligation
EDA	Endoscopia digestiva alta
EEl	Esfíncter Esofágico Inferior
ESD	Endoscopic Submucosal Dissection
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
GERD-HRQL	Gastroesophageal Reflux Disease Health-Related Quality of Life
GERD-Q	Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire
GERD-QoL	Gastroesophageal Reflux Disease Quality of Life
H ⁺ /K ⁺ -ATPase	Adenosinatrifosfatase Trocadora de Hidrogênio-Potássio
IBPs	Inibidores da Bomba de Prótons
IMC	Índice de Massa Corporal
JGE	Junção Gastroesofágica
LF	Laparoscopic Fundoplication
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Heading
MUSE	Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler

pH	Potencial Hidrogeniônico
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QOLRAD	The Quality of Life in Reflux and Dyspepsia
RF	Radiofrequência
RGE	Refluxo Gastroesofágico
ROBINS-I	The Risk Of Bias In Non-randomized Studies - Of Interventions
RTEEI	Relaxamentos Transitórios do Esfíncter Esofágico Inferior
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SF-12	12-Item Short-Form Health Survey
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
TIF	Transoral Incisionless Fundoplication
USG	Ultrassonografia
VAS	Visual analogue scale

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1	Definição	13
3.2	Fisiopatologia	13
3.3	Epidemiologia	13
3.4	Quadro Clínico	14
3.5	Métodos Diagnósticos	15
3.6	Métodos Terapêuticos.....	15
3.6.1	Terapêutica Clínica.....	15
3.6.2	Terapêutica Cirúrgica	17
3.6.2.1	Cirurgia Laparotômica.....	17
3.6.2.2	Cirurgia Laparoscópica	18
3.6.3	Terapêutica Endoscópica	18
3.6.3.1	Sutura ou plicatura endoluminal da JGE	19
3.6.3.2	Terapia térmica de radiofrequência do EEI	20
3.6.3.3	Injeção/implantação de biopolímeros na JGE.....	20
3.6.3.4	<i>Band Ligation</i> - Terapia antirrefluxo com ligadura elástica.....	21
4	METODOLOGIA	22
4.1	Desenho do estudo.....	22
4.2	Estratégia de busca	22
4.3	Crterios de elegibilidade	22
4.4	Crterios de inclusão e exclusão.....	22
4.5	Extração e seleção dos dados dos artigos.....	23
4.6	Variáveis	23
4.7	Identificação e seleção dos estudos.....	23
4.8	Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés	24

4.9	Plano de análise estatística.....	24
4.10	Questões éticas	24
5	RESULTADOS	25
6	DISCUSSÃO.....	33
7	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (D.R.G.E.) é definida, de acordo com o I Consenso Brasileiro sobre doença do refluxo gastroesofágico, como uma afecção crônica que ocorre devido ao fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal (ácido e “não-ácido”) para o esôfago, acarretando grande espectro de sintomas (esofágicos, como a dor torácica não cardíaca e *globus hystericus*; ou extra esofágicos, como a tosse crônica e a laringite), que podem estar associados ou não a lesões teciduais¹.

A D.R.G.E. é uma das patologias mais comuns do trato gastrointestinal e é responsável por, aproximadamente, 7 milhões de atendimentos ambulatoriais anualmente nos Estados Unidos, compreendendo cerca de 20% da população adulta². Já no Brasil, de acordo com o estudo de epidemiologia clínica realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2005, foi observado que a prevalência entre a população brasileira também é marcante, pois aproximadamente 12% da amostra de 13.959 pessoas analisadas apresentavam sintomas característicos da doença³.

Várias estratégias terapêuticas vêm sendo utilizadas para a abordagem deste problema, entretanto, ainda há lacunas importantes a serem preenchidas com referência à aplicabilidade e a eficácia do método endoscópico no manejo da doença⁴⁻⁶.

Estabelecendo uma ordem cronológica para os diversos tipos de tratamento direcionados à D.R.G.E. temos que inicialmente foram empregadas medidas comportamentais e dietológicas, tais como: redução do peso corporal, evitar refeições copiosas e refeições 2h antes de deitar-se, elevação da cabeceira da cama (15cm), suspensão do tabagismo, da ingestão de bebidas alcoólicas e de certos tipos de alimentos, como os mais gordurosos, ácidos, cítricos e muito condimentados, café, bebidas gasosas, menta, hortelã, produtos à base de tomate e chocolate⁷. A ingestão de alimentos lácteos e drogas como hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio historicamente aliviavam os sintomas dos pacientes e foram as primeiras abordagens terapêuticas utilizadas contra a doença¹.

Com a evolução dos estudos fisiopatológicos, notou-se que o mau funcionamento do mecanismo de contenção do refluxo do esfíncter esofágico inferior, proporcionava o aparecimento da D.R.G.E., sendo que as medidas anteriormente citadas não se mostravam suficientes para seu controle¹. Como alternativa, em 1956, Rudolph Nissen criou uma válvula antirrefluxo total de 360°. Inicialmente, a técnica de confecção desta válvula era feita através da laparotomia, entretanto, mesmo apresentando significativa eficácia, também haviam óbices

importantes, como o tamanho da incisão, a dor provocada aos pacientes, a pior apresentação estética, o maior tempo de internação hospitalar, a demora no retorno ao trabalho e a tendência a outras complicações, sendo as principais: infecção de parede e hérnias incisionais⁸.

Assim, por ser uma técnica cirúrgica altamente invasiva, com exposição total do abdome e susceptível a diversos riscos, consequências e um difícil pós operatório⁸, ela foi sucedida por novos fármacos que paulatinamente foram surgindo, como: Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina, Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol (utilizados para reduzir a acidez no estômago, promover a cicatrização de úlceras estomacais e duodenais e prevenir sintomas como a azia), Cisaprida, Domperidona e Metoclopramida (medicamentos que promovem estímulo da motilidade gastrointestinal tratando a má digestão, acelerando o esvaziamento estomacal e prevenindo azia, náuseas e vômitos)¹.

No entanto, permaneceram as insatisfações referentes ao uso do tratamento medicamentoso em razão da cronicidade terapêutica, dos elevados preços dos fármacos e por não ser de fato uma opção de resolução definitiva da patologia. Diante disso, desenvolveu-se como alternativa a cirurgia videolaparoscópica, em 1991 por Dallètagne, segundo a técnica originalmente criada por Nissen, visando a diminuir a agressão cirúrgica e suas consequências, o que melhorou bastante as condições deletérias da laparotomia⁹.

Dessarte, os estudos têm focado progressivamente no desenvolvimento de métodos ainda menos invasivos que a videolaparoscopia, o que acabou resultando na introdução, pela primeira vez, de técnicas de tratamento endoscópico para a D.R.G.E., a fim de obter resultados semelhantes, ou ainda melhores, que os da cirurgia por vídeo¹⁰. Hoje, as terapias endoscópicas se dividem em três categorias: a sutura ou plicatura endoluminal da JGE (EndoCinch[®], Wilson-Cook ESD[®], Plicator[®], TIF[®] MUSE[®]); a terapia térmica de radiofrequência (RF) do EEI (Stretta[®] *radio frequency ablation*); e injeção/implantação de biopolímeros na JGE (Enteryx[®], Durasphere[®], entre outros)¹¹. Recentemente, outro tipo de terapia experimental chamada de *band ligation* (EBL, C-BLART) começou a ser testada em pacientes portadores da doença do refluxo^{5,12}.

Como contribuição do vigente estudo há o intuito de apresentar as técnicas atuais de tratamentos endoscópicos, promovendo, assim, conhecimento sobre o funcionamento e a eficácia dos procedimentos. Serão expostas as vantagens e complicações da utilização de cada técnica terapêutica e a eficácia após sua administração/execução em determinados tipos de apresentação da patologia. As lacunas apresentadas por estudos realizados por pesquisadores da área abrem espaço para diversas questões ainda não testadas ou resolvidas que buscam ser aqui abordadas.

2 OBJETIVOS

Revisar e descrever as diversas formas de abordagens endoscópicas empregadas no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, no intuito de refletir sobre a eficácia e possíveis complicações dessas opções terapêuticas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definição

A doença do refluxo gastroesofágico é definida como um distúrbio crônico relacionado ao refluxo retrógrado do conteúdo gástrico para o esôfago, sendo caracterizada por manifestações sintomatológicas como queimação retroesternal (pirose) e regurgitação ácida, sintomas que dificultam significativamente a vida de pacientes portadores da patologia¹⁰.

3.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da D.R.G.E. compreende diversos e complexos processos, tanto anatômicos quanto funcionais que propiciam e resultam na manifestação do refluxo⁷. O comprometimento da funcionalidade do esfíncter esofágico inferior (EEI), principal estrutura envolvida na fisiopatologia, resulta no surgimento da doença. Dentre as razões para o mau funcionamento do EEI temos o fato da JGE situar-se acima do pinçamento diafragmático e do hiato esofágico, migrando assim para a cavidade torácica e proporcionando o aparecimento de uma hérnia hiatal¹⁰.

Pacientes portadores da doença do refluxo com presença de hérnia hiatal muitas vezes podem apresentar um curso mais prolongado, sendo mais propício o aparecimento de esofagite erosiva severa e maior aumento do risco do surgimento do esôfago de Barrett, lesão pré-maligna, que apresenta correlação direta com o tempo e a duração dos sintomas relatados pelo paciente¹³.

Apresentando controvérsias ao mecanismo fisiopatológico original, grande parte dos pacientes portadores da D.R.G.E. não apresenta hérnia hiatal, tendo seus principais sintomas causados pelo refluxo aumentado em momentos breves de relaxamento do EEI, os quais não estão relacionados à deglutição ou à peristalse, sendo também mais comumente chamados de relaxamentos transitórios e prolongados do esfíncter esofágico inferior (RTEEI)¹⁰.

3.3 Epidemiologia

Em duas importantes publicações, de Moraes-Filho *et al.*¹⁴ e de Oliveira *et al.*¹⁵, sendo aquela baseada em enquete nacional com amostra de 13.000 indivíduos, e esta em pesquisas com base populacional, nota-se forte associação da doença do refluxo com o sexo feminino,

com o aumento da idade, com o estresse e com “problemas de saúde” / “baixo índice de bem estar psicológico”. Na enquete nacional também foram encontradas associações com a ingestão de alimentos, principalmente os mais gordurosos, que envolviam frituras e condimentos. De maneira geral, taxas mais elevadas de prevalência de sintomas da D.R.G.E. encontram-se significativamente associadas à cor não-branca, estado civil (viúvo ou separado/divorciado), menor escolaridade e renda, insônia no último mês, ocorrência de eventos estressantes no último ano, IMC mais elevado, tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas¹⁵. Outros estudos também mostram a associação da D.R.G.E. com a história familiar (predisposição genética), o sedentarismo, a presença de hérnia hiatal, a realização de refeições volumosas antes de deitar e condições que elevam a pressão intra-abdominal, como a gestação e a obesidade¹⁶. Também acredita-se que há conexão da patologia com a ingestão de chá preto, chá mate, chocolate, comidas mais ácidas e bebidas gasosas¹.

A D.R.G.E. é uma patologia de significativa importância no meio médico-social, uma vez que apresenta elevadas taxas de incidência e sintomas de duração prolongada e de intensidade variável, o que costuma comprometer consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Na população adulta dos Estados Unidos, a prevalência estimada é de 20% e taxas semelhantes foram encontradas na Europa, estabelecendo sua predominância nos países ocidentais. No Brasil, um estudo populacional que envolveu 22 metrópoles, dentro de uma amostra populacional de 13.959 indivíduos, 4,6% das pessoas apresentavam pirose semanalmente e 7,3% apresentavam episódios semelhantes duas ou mais vezes na semana. Dessa forma, temos que a prevalência da D.R.G.E. no país é em torno de 12%, valor que evidencia altos índices da doença, porém ainda menores que em outros países também analisados no estudo³.

3.4 Quadro Clínico

Para realizar o diagnóstico adequado da D.R.G.E. é necessário conhecimento sobre a definição e sobre as diversas formas de apresentação clínica da doença. O quadro clínico típico da D.R.G.E. consiste nos sintomas de pirose e regurgitação. Apesar desses sintomas serem característicos dessa patologia, eles não são patognomônicos e cabe a realização de diagnósticos diferenciais levando em consideração outras doenças, como: úlcera péptica, gastrites e neoplasias, que também podem cursar com algumas dessas manifestações. Entretanto, se presente o conjunto desses sintomas, há mais de 90% de chance de o paciente ter D.R.G.E.³.

Nos últimos anos, outras manifestações clínicas atípicas foram atribuídas ao refluxo gastroesofágico (RGE). A dor torácica não-coronariana, sensação de *globus* faríngeo, manifestações extraesofágicas respiratórias (fundamentalmente tosse e asma brônquica) e otorrinolaringológicas (disfonia e pigarro) podem ser decorrentes dessa patologia. É importante ressaltar também que a ausência da sintomatologia típica da doença (pirose e regurgitação) não exclui o diagnóstico da D.R.G.E.³.

3.5 Métodos Diagnósticos

Para o diagnóstico da D.R.G.E. é importante a realização de uma boa anamnese, a qual deve identificar os sintomas e definir sua intensidade, duração e frequência, bem como detectar todos os fatores que agravam ou aliviam e ainda determinar os padrões de evolução da doença ao longo do tempo e o impacto na qualidade de vida do paciente⁷.

Modernamente, o teste terapêutico é o suficiente para o diagnóstico da D.R.G.E., não sendo necessário qualquer exame complementar. Vale a pena observar que este teste não deve ser utilizado em todo e qualquer paciente, à título de exemplo: pacientes com idade superior a 40 anos, com histórico de câncer gastrointestinal, histórico de hemorragia digestiva e emagrecimento, disfagia, odinofagia, anemia, náuseas e vômitos, além de sintomas de grande intensidade e/ou de ocorrência noturna¹.

Pacientes que relatam sintomas típicos do refluxo (pirose e regurgitação) com frequência inferior a duas vezes por semana, com idade inferior a 40 anos, que não apresentam manifestações de alarme e tempo de história por período não superior a quatro semanas, são submetidos ao teste terapêutico, recebendo como conduta para diagnóstico/tratamento a medicação inibidora da bomba de prótons em dose plena. Caso o teste terapêutico funcione, o diagnóstico é comprovado, todavia, caso não haja êxito na terapêutica, é mandatória a investigação de possíveis outras patologias através da endoscopia digestiva alta (EDA) e pH-metria. Na confirmação da D.R.G.E. e na falha do tratamento clínico, pode-se optar pela cirurgia laparoscópica antirrefluxo¹.

3.6 Métodos Terapêuticos

3.6.1 Terapêutica Clínica

Para o tratamento da doença do refluxo, mudanças nos hábitos de vida, medidas comportamentais, dietológicas e medicamentos como inibidores da bomba de prótons (IBPs), que inibem a enzima $H^+/K^+-ATPase$ no estômago, diminuindo a secreção gástrica, são a primeira linha de escolha¹⁷. Os hábitos de vida, medidas comportamentais e dietológicas que devem ser alteradas já foram citados anteriormente, mantendo relação com a ingestão de determinados tipos de alimento, comorbidades, alcoolismo, tabagismo, hábitos do sono e IMC¹. Outro fator que merece devida atenção é a utilização de medicações ditas “de risco”, como colinérgicos, teofilina, bloqueadores de canal de cálcio e alendronato⁷.

Os inibidores da bomba de prótons, surgiram após o emprego de outras substâncias utilizadas para tentativa de controle, cessamento de sintomas e cura da doença de refluxo, são elas: alimentos lácteos e drogas como hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio¹. Em seguida, surgiram os bloqueadores dos receptores H_2 da histamina, são eles: a Cimetidina, a Ranitidina, a Famotidina e a Nizatidina. Logo após, vieram os inibidores da bomba prótica, primeira linha do tratamento atual da D.R.G.E.: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol e Esomeprazol. Por fim, surgiram os procinéticos: Cisaprida, Domperidona e Metoclopramida¹.

O mecanismo de ação dos IBPs é direcionado ao bloqueio da secreção ácida no estômago, realizando o aumento do pH do suco gástrico. Os medicamentos impedem a troca de H^+ e K^+ através da inibição da enzima $H^+/K^+-ATPase$, já que eles se fundem ao seu receptor por meio de ligação covalente com os resíduos de cisteína, denominados inibidores irreversíveis, destacando-se no tratamento de doenças gástricas em razão da inibição do último passo da cadeia de produção do ácido clorídrico. Após este processo, não há regeneração da bomba de prótons e somente haverá volta da produção do ácido após a síntese de uma nova enzima. A inibição irreversível garante ao medicamento uma duração de 24 a 48 horas de atuação. O Omeprazol foi o primeiro representante da classe dos IBPs a ser sintetizado e continua, até hoje, sendo o mais utilizado. Efeitos colaterais são raros, porém quando ocorrem os mais comuns são: dores de cabeça, náuseas, constipação, flatulência, diarreia, erupções cutâneas e tonturas¹⁷.

Um estudo realizado nos Estados Unidos com amostra de 1.013 pacientes portadores de D.R.G.E., através de plataforma *online* segura reconhecida no país, buscou avaliar os seguintes parâmetros relacionados à satisfação do tratamento com IBPs: o regime do uso do medicamento, a extensão da terapia, o alívio dos sintomas, a terapia a longo prazo, efeitos colaterais, sintomas novos e uso de medicações complementares juntamente com a droga. Constatou-se, no entanto, que aproximadamente 34% dos pacientes encontravam-se nas

categorias de “razoavelmente satisfeitos” ou “completamente insatisfeitos” com a terapia, tendo como justificativa o fato do inibidor da bomba de prótons ser responsável apenas pela melhora parcial ou nenhuma melhora dos sintomas, os quais ainda persistiam. Assim, conclui-se que aproximadamente um terço dos pacientes que apresentam o refluxo estavam insatisfeitos com a terapia¹⁸. Concomitantemente, ainda existem as complicações atribuídas à esta primeira linha de intervenção, as quais envolvem dificuldades na adesão ao tratamento, seja pelos obstáculos presentes em alterar hábitos de rotina, seja pelos custos ou riscos associados ao uso prolongado dos IBPs¹⁰.

3.6.2 Terapêutica Cirúrgica

Uma considerável quantidade de pacientes opta pela intervenção cirúrgica, mesmo que envolvam maiores complicações e repercussões metabólicas. A cirurgia antirrefluxo é uma boa opção para pacientes com sintomas refratários que não respondem à terapia medicamentosa, ou aqueles que não desejem continuá-la¹⁰.

3.6.2.1 Cirurgia Laparotômica

Em 1956, percebendo os resultados insatisfatórios com as medicações da época no tratamento da D.R.G.E., Rudolph Nissen publicou a técnica da confecção de uma válvula gastroesofágica antirrefluxo de 360°, o que acarretava controle satisfatório da sintomatologia mas levava a sintomas disfágicos em alguns pacientes. Visando evitar tal queixa pós-operatória e utilizando-se da manometria que mostrava que alguns pacientes não tinham a peristalse do corpo esofágico conservada, Lind criou a válvula antirrefluxo parcial posterior, de 270°. Em ambas as cirurgias, é realizada a redução do estômago herniado ao tórax, quando presente, e a confecção de uma hiatoplastia^{9,10}.

Pelo fato de serem técnicas realizadas, inicialmente, através da laparotomia, cirurgia aberta, provocava maior agressão tecidual e resposta endócrino-metabólica-imunológica ao trauma, maior sangramento, dor e dificuldade do paciente de retornar às suas atividades habituais, uso mais frequente de antibióticos, anti-inflamatórios e analgésicos no pós-operatório, riscos acentuados de infecção, formação de aderências e hérnias incisionais, além de mostrar óbvia e significativa desvantagem estética em razão das grandes cicatrizes e promover maior tempo de internação hospitalar⁸.

3.6.2.2 Cirurgia Laparoscópica

Visando a evitar os óbices da cirurgia laparotômica, em 1991, Dallètagne mimetizou, através da videolaparoscopia, a cirurgia de Nissen, com excelentes resultados e todas as vantagens do procedimento mini-invasivo⁹.

Atualmente, sempre a depender do resultado da manometria, tanto a valvuloplastia de Nissen quanto a de Lind são realizadas por meio da videolaparoscopia, com pacientes relatando controle dos sintomas a curto e médio prazos⁹.

Ademais, mesmo com todas as novidades trazidas por essas técnicas, o tratamento cirúrgico ainda envolve submeter o paciente a internamento, anestesia geral e possíveis complicações. Ainda que eficazes, as cirurgias podem estar associadas a morbidade não negligenciável e há uma preocupação crescente com a recorrência tardia dos sintomas e dos acometimentos patológicos¹⁹. Além disso, há crescente interesse em tratamentos novos que apresentem resultados tão satisfatórios quanto o procedimento videolaparoscópico, porém com uma recuperação mais rápida do paciente¹⁰.

3.6.3 Terapêutica Endoscópica

Nessa perspectiva, introduziu-se pela primeira vez algumas técnicas de tratamento endoscópico para a D.R.G.E., são elas: a sutura ou plicatura endoluminal da junção gastroesofágica (EndoCinch[®], Wilson-Cook ESD[®], Plicator[®], TIF[®] MUSE[®]); a terapia térmica de radiofrequência (RF) de EEI (Stretta[®] *radio frequency ablation*); e injeção/implantação de biopolímeros na JGE (Enteryx[®], Durasphere[®], entre outros)¹¹. Outrossim, recentemente, iniciou-se a aplicação da técnica experimental *band ligation* (terapia antirrefluxo com ligadura elástica) (EBL, C-BLART) em pacientes com D.R.G.E.^{5,12}.

As diversas formas de tratamento endoscópico para a doença do refluxo gastroesofágico foram desenvolvidas para que haja alternativas, além dos medicamentos inibidores da bomba de prótons e dos métodos cirúrgicos, para os pacientes que escolham declinar destes tratamentos; assim, para que estas sejam utilizadas na prática são necessários diversos testes para comprovação da sua eficácia e segurança²⁰.

Depois de uma década de pesquisas e evolução da terapia endoscópica para a D.R.G.E., essa opção de tratamento vem se mostrando viável para pacientes que apresentam a doença na forma crônica com pequenas hérnias hiatais. Muitos testes comprovam a eficácia e a segurança

da aplicação do tratamento em pacientes que requerem acompanhamento a curto prazo. Todavia, os estudiosos ainda necessitam de mais informações e pesquisas para avaliar a durabilidade dos diversos métodos em pacientes que requerem acompanhamento a longo prazo, em pacientes que desenvolveram sintomas típicos e atípicos da doença e suas vantagens em comparação ao procedimento laparoscópico²⁰.

Embora resultados de atuais ensaios clínicos não mostrem melhorias consistentes relacionados à cura da patologia, como a normalização dos valores de pH do esôfago e o aumento da pressão do EEI, os pacientes referiram melhora clínica subjetiva. Todavia, no momento, o uso dessas técnicas e procedimentos deve ser restrito a centros dedicados ao tratamento antirrefluxo, com profissionais com treinamento e conhecimento apropriados para avaliar cuidadosamente pacientes portadores da D.R.G.E. irresponsivos ao tratamento com IBPs, enquanto lhes é oferecido opções de tratamentos clínicos, endoscópicos e cirúrgicos para escolha e manejo da doença².

3.6.3.1 Sutura ou plicatura endoluminal da JGE

Detalhando um pouco mais as técnicas endoscópicas atualmente utilizadas, temos o dispositivo endoscópico de plicatura - NDO Plicator[®], o dispositivo endoscópico de sutura EndoCinch[®], e a fundoplicatura anterior endoluminal - Sistema Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE[®])¹⁰. O primeiro instrumento é utilizado para a formação de uma prega que servirá como barreira antirrefluxo, através da aplicação de sutura endoscópica. Ele será introduzido pela cavidade oral até ser posicionado na câmara gástrica, onde irá apreender o tecido gástrico, tracionar contra o plicator, aspirar o ar, fechar as garras e liberar o implante, proporcionando uma barreira de contenção antirrefluxo¹¹.

O segundo dispositivo, primeiro disponível no mercado, é uma miniatura de instrumento de sutura, o qual inclui uma cápsula de sutura anexada ao endoscópio, um empurrador de nó e um cortador de sutura. Ele tem como objetivo a realização de dois nós de forma horizontal próximo à cárdia, na pequena curvatura do estômago, visando aumentar a pressão no EEI e proporcionar uma barreira antirrefluxo. O terceiro sistema consiste num mecanismo direcionado a realizar a fundoplicatura sem incisão, sendo o grampeador endoscópico inserido e posicionado em retroflexão para determinar o local de grampeamento entre o fundo gástrico e a JGE. Dessa maneira, o tecido será grampeado sob USG endoscópica^{2,10,11}. Todos esses instrumentos e mecanismos fazem parte da primeira categoria de técnicas endoscópicas disponíveis hodiernamente.

3.6.3.2 Terapia térmica de radiofrequência de EEI

Na segunda categoria de tratamentos oferecidos, no grupo das terapias térmicas de radiofrequência, temos a terapia térmica de ablação por radiofrequência do EEI - Sistema Stretta[®]. O Sistema Stretta[®] age na administração de energia de radiofrequência de baixa potência e temperatura para a camada muscular do EEI. Embora seu mecanismo de ação ainda não esteja totalmente elucidado, o sistema diminui o número de relaxamentos transitórios do EEI e reduz a sua complacência². Para a utilização do sistema, mede-se a distância da junção gastroesofágica e depois há a retirada do endoscópio e a colocação por via oral de um cateter de radiofrequência. Ademais, ocorre a insuflação do balão e a introdução das agulhas de eletrodo que transmitem energia de radiofrequência por 90 segundos e com uma temperatura de até 80°C. Esse procedimento é então repetido diversas vezes^{10,11}.

3.6.3.3 Injeção/implantação de biopolímeros na JGE

Na injeção ou implantação de biopolímeros na JGE - Enteryx[®], terceiro grupo de abordagens endoscópicas descrito, temos a utilização de uma substância que não se encontra mais disponível no mercado e também para uso clínico em seres humanos. Entretanto, a mesma já foi utilizada com sucesso no passado para realização de embolização de má-formações arteriovenosas e aneurismas cerebrais. O procedimento era repetido caso os sintomas não fossem completamente controlados após a primeira implantação e a técnica não era reversível¹¹. Casos de mediastinite e pericardite foram relatados após sua administração¹⁰.

A substância consiste num polímero inerte à base de álcool-vinil-etileno dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO), que é um líquido que, quando em contato com a água forma uma massa sólida, esponjosa, inerte e biocompatível. A esta solução é adicionado um contraste radiológico radiopaco, chamado tântalo. A injeção de polímero é realizada com um cateter de 4mm previamente lavado com DMSO e preenchido com Enteryx[®]. A aplicação é realizada entre 1 e 3 mm proximal à junção escamocelular dentro da musculatura da cárdia, com seringas de 1mL preenchidas com Enteryx[®] sob observação simultânea fluoroscópica e endoscópica. A agulha permanece no local por 30 segundos e depois é removida. As injeções são feitas nos quatro quadrantes, cada um com volume de 1mL a 2mL, no mesmo nível. Durante a injeção, observa-se a difusão do material ao redor do esôfago (aspecto anelar) e a implantação de

Enteryx[®] é mantida no mesmo ponto até um volume de 3 a 4mL. O volume total injetado não ultrapassa 10mL⁴.

3.6.3.4 *Band Ligation* - Terapia antirrefluxo com ligadura elástica

Recentemente, foi utilizada, pela primeira vez, a terapia experimental antirrefluxo com ligadura elástica (C-BLART, EBL). A terapia C-BLART é realizada com o equipamento *6-Shooter Universal Saeed Multi-Band Ligator*, com ele duas faixas elásticas são ligadas à mucosa da cárdia e fixadas por um clip de uso único. Com a protrusão do tecido da cárdia, o espaço é reduzido pela constrição das paredes anterior e posterior, pelas massas elevadas, com dois cliques e estreitadas com a formação de cicatrizes, segundo o protocolo padrão do C-BLART¹².

Outrossim, o método EBL (*Endoscopic band ligation*) foi inicialmente utilizado para a erradicação de varizes esofágicas induzindo cicatrizes que reduzem o tamanho destas. Com o tempo, mostrou-se uma terapia de fácil utilização, segura e com um papel bem documentado, substituindo, em grande parte, a escleroterapia endoscópica clássica. Com base em achados acidentais da melhora da aparência da JGE desfigurada e dos sintomas de refluxo em alguns pacientes, estudiosos realizaram tentativas de utilização do EBL para estreitar e fortalecer a JGE larga e fraca, o que poderia diminuir os episódios ácidos de refluxo⁵.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

O trabalho consiste numa revisão sistemática, com busca ativa na literatura, baseada no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (The PRISMA 2020 checklist)*²¹, disponível na plataforma “Equator network”*. Trata-se de um estudo secundário em relação à originalidade dos dados analisados, individuado, clínico, com abordagem qualitativa, observacional, do tipo longitudinal e descritivo.

4.2 Estratégia de busca

A coleta de artigos elegíveis foi realizada nas plataformas de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* via PubMed e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, através dos Descritores em Ciências de Saúde (DECS) e *Medical Subject Heading (MeSH)*. A busca foi realizada através dos seguintes descritores pré-determinados segundo a estratégia PICO: "gastric acid reflux" OR "acid reflux, gastric" OR "reflux, gastric acid" OR "gastric acid reflux disease" OR "gastro-esophageal reflux disease" OR "gastro esophageal reflux disease" OR "gastro-esophageal reflux diseases" OR "reflux disease, gastro-esophageal" OR "gastro-oesophageal reflux" OR "gastro oesophageal reflux" OR "reflux, gastro-oesophageal" OR "gastroesophageal reflux disease" OR "GERD" OR "reflux, gastroesophageal" OR "esophageal reflux" OR "gastro-esophageal reflux" OR "gastro esophageal reflux" OR "reflux, gastro-esophageal" AND “endoscopic treatment”, realizando associações com os operadores booleanos “AND” e “OR”.

4.3 Critérios de elegibilidade

Foram selecionados artigos cujos desenhos de estudo correspondem a ensaios clínicos e coortes prospectivas publicados nos últimos 23 anos (2000-2023) e escritos em português e inglês.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

*Link da plataforma: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>

Dentre os critérios de inclusão utilizados para a seleção dos artigos temos: pacientes com manifestações típicas ou atípicas da D.R.G.E.; pacientes que nunca realizaram, já realizaram ou são dependentes do tratamento com inibidores da bomba de prótons (IBPs); estudos que acompanham pacientes a curto, médio ou longo prazos; pacientes com manifestação severa ou não da D.R.G.E..

Já dentre os critérios de exclusão, não foram selecionados estudos com pacientes que apresentavam lesões na cárdia, como pólipos, lesões pré-cancerígenas ou cancerígenas, esôfago de Barrett e presença de hérnia hiatal > 2 cm; estudos de coorte com *follow-up* ≤ 3 meses; estudos feitos antes do ano 2000; amostras com pacientes abaixo de 18 anos e acima de 80 anos; pacientes que já realizaram cirurgia de funduplicatura. Também foram excluídos artigos cujo desenho de estudo não correspondesse aos pré-selecionados (ensaios clínicos e coortes), como: relatos de caso, séries de casos, revisão sistemática e meta-análise, estudos comparativos, editoriais e resenhas de livros.

4.5 Extração e seleção dos dados dos artigos

Os dados foram armazenados no banco de dados da plataforma “*Mendeley*” para posterior extração manual. Os artigos foram destinados a uma planilha na plataforma Microsoft Excel[®], organizada através do título do artigo, autores, data de publicação e local do estudo, em qual revista científica foram publicados, os tipos de estudos, o tempo de seguimento deles e o tamanho de suas amostras, além dos métodos e critérios analisados.

4.6 Variáveis

As variáveis selecionadas foram: nome do primeiro autor, ano da publicação, título do artigo, desenho de estudo, local onde foi realizado o estudo, periódico, tamanho amostral, período de seguimento e acompanhamento da pesquisa, idade e sexo dos pacientes e principais desfechos analisados. Ademais também foi considerado o tipo de tratamento endoscópico utilizado, possíveis efeitos colaterais e complicações, conclusões (principais resultados) e limitações do estudo.

4.7 Identificação e seleção dos estudos

A identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos utilizados para realização da revisão sistemática seguiram os 4 passos seguintes: 1 - As ferramentas de filtragem dos dois bancos de dados inclusos no estudo foram utilizadas, além da separação manual, a fim de identificar e selecionar os artigos que correspondiam aos critérios de inclusão pré-determinados e descartar os que englobavam os critérios de exclusão; 2 - Posteriormente, foram analisados os títulos dos artigos selecionados; 3 - Em seguida, foram lidos e avaliados os resumos dos artigos utilizando os critérios de elegibilidade e de inclusão e exclusão; 4 - Ao final, foi realizada a leitura completa dos artigos selecionados por dois autores, a fim de avaliá-los metodologicamente e definir se seriam inclusos ou não na escrita do trabalho. Caso houvesse divergências, a decisão seria de um terceiro.

4.8 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

Para os estudos observacionais, a ferramenta de análise de viés ROBINS-I - *The Risk Of Bias In Non-randomized Studies - Of Interventions*²² foi utilizada, o qual possui 7 domínios passíveis de análise: *Bias due to confounding; Bias in selection of participants into the study; Bias in classification of interventions; Bias due to deviations from intended interventions; Bias due to missing data; Bias in measurement of outcomes; Bias in selection of the reported result.* Os estudos foram avaliados conforme as classificações de: Baixo risco de viés; Moderado risco de viés; Sério risco de viés; Crítico risco de viés.

4.9 Plano de análise estatística

Os dados extraídos e avaliados dos artigos foram descritos no trabalho por meio de fluxogramas, quadros e tabelas, com variáveis pré-determinadas.

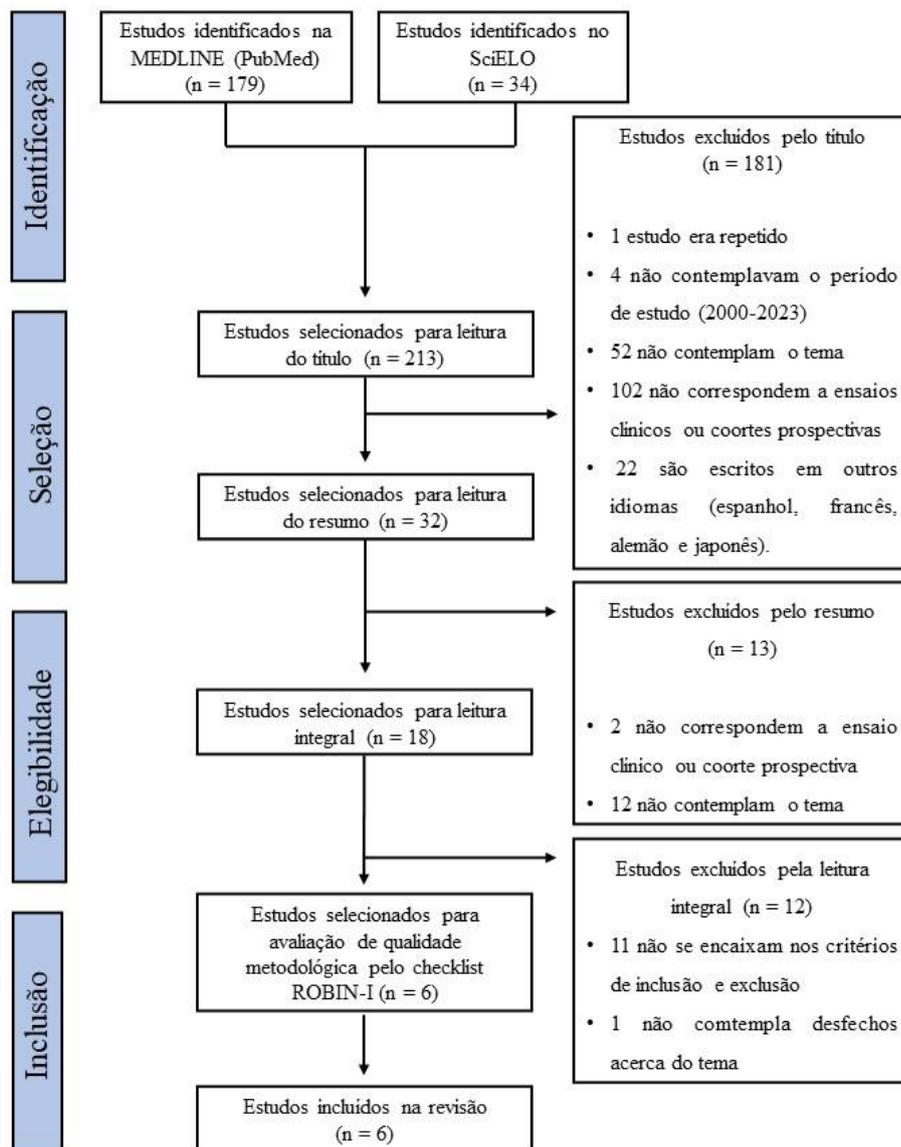
4.10 Questões éticas

Visto que o vigente projeto de pesquisa consiste numa revisão de literatura, não foi necessária sua submissão e apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), uma vez que o estudo é realizado com base em referências bibliográficas que versam sobre o tratamento endoscópico de pacientes portadores da doença do refluxo gastroesofágico e não através de pesquisas com seres humanos.

5 RESULTADOS

Foram identificados 213 artigos elegíveis nas plataformas PubMed (179) e SciELO (34). Desses, 32 foram selecionados para leitura do resumo, obedecendo aos critérios de elegibilidade. Após leitura integral dos estudos, 12 foram descartados pois não se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão ou não contemplavam desfechos acerca do tema e 6 foram selecionados para a realização da revisão (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos seguindo protocolo PRISMA.



Nota: O fluxograma mostra o processo de seleção dos artigos: Identificação, Seleção, Elegibilidade e Inclusão.

Fonte: Própria autora (2023), baseado em Page M.²¹.

A metodologia utilizada pelos artigos selecionados foi do tipo coorte prospectiva, publicados entre 2000 e 2023. Os ensaios clínicos analisados foram descartados pois não obedeciam aos critérios de elegibilidade da presente revisão (Quadro 1).

O número das amostras dos estudos variou de 15 participantes⁶ a 150 participantes⁵. A média das idades dos participantes foi de 38 anos⁵ a 53 anos¹². O tempo de *follow-up* foi de 6 meses^{6,23} a 60 meses⁴ (Tabela 1). Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos não apresentaram variações muito importantes, apenas realizaram adições ou exclusões diferentes de acordo com o tipo de tratamento endoscópico realizado, entretanto, os principais critérios permaneceram os mesmos, como a inclusão de pacientes acima de 18 anos, com IMC <28 kg/m², hérnia hiatal ≤ 2 cm e histórico de pirose e regurgitação; e a exclusão de pacientes com esofagite grau D, esôfago de Barrett, estenose ou úlcera esofágica, distúrbio de motilidade, histórico de malignidade, ou que tenha realizado algum procedimento antirrefluxo prévio.

Os tratamentos endoscópicos avaliados foram: injeção ou implantação de biopolímeros na JGE - Enteryx[®] e plicatura endoluminal da JGE - NDO plicator^{®4}, C-BLART (*clip band ligation anti-reflux therapy*)¹², Endoscopic Band Ligation (EBL)⁵, terapia térmica de ablação por radiofrequência do EEI - Sistema Stretta^{®23,24} e plicatura endoluminal transitória e sem incisão da junção gastroesofágica (TIF[®] - *Transoral incisionless fundoplication*)⁶ (Quadro 2).

Em relação aos desfechos analisados, observou-se que em 100% dos trabalhos os participantes foram avaliados com base no questionário relacionado à qualidade de vida de pacientes que apresentam a D.R.G.E.²⁵ (GERD-HRQL ou GERD-Q ou GERD-QoL ou QOLRAD). Ademais, 50% dos estudos utilizaram também os escores SF-12²⁶ ou SF-36²⁷ que estão relacionados a pesquisas de avaliação da saúde a curto prazo. A frequência e dose do uso de medicamentos IBPs após a realização do procedimento, foram avaliados em 66% dos trabalhos. A redução dos sintomas do refluxo e/ou da frequência dos episódios de D.R.G.E. foi avaliada por 33%. Outros desfechos foram analisados de forma individual (Quadro 2).

As limitações dos estudos foram bastante similares, compreendendo: perda no *follow-up* em estudos de avaliação do tratamento a longo prazo (2 estudos) e *follow-up* a curto prazo que dificulta afirmação da eficácia do tratamento e melhora dos pacientes após certo período (3 estudos). Já com relação aos efeitos colaterais/complicações foram obtidos dados diversos, porém, na maioria dos estudos, as complicações pós-procedimentos foram leves e tratáveis com a conduta adequada (Quadro 2).

Os resultados evidenciaram, em sua maioria, que o uso das terapias endoscópicas apresenta muitos benefícios a curto prazo, comparado ao uso da terapia medicamentosa com IBPs e com a realização da cirurgia laparoscópica (Quadro 2).

Quadro 1 - Autor/ano, título, método, local, periódico - Características gerais dos artigos selecionados.

Autor/ano	Título	Método	Local	Periódico
Moura E <i>et al.</i> (2018)	Endoscopic Polymer injection and endoluminal plication in treatment of gastroesophageal reflux disease: evaluation of long-term results	Coorte prospectiva	São Paulo, Brazil	Endoscopy International Open
Liu S <i>et al.</i> (2020)	New treatment method for refractory gastroesophageal reflux disease (GERD): C-BLART (clip band ligation anti-reflux therapy) - a short-term study	Coorte prospectiva	Beijing, China	Surgical Endoscopy
Seleem W <i>et al.</i> (2018)	Endoscopic management of refractory gastroesophageal reflux disease	Coorte prospectiva	AlSharkia, Egypt	Scandinavian Journal of Gastroenterology
Richards W <i>et al.</i> (2003)	Paradigm Shift in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease	Coorte prospectiva	Nashville, Tennessee, United States	Annals of Surgery
Rinsma N <i>et al.</i> (2014)	Effect of Transoral incisionless fundoplication on reflux mechanisms	Coorte prospectiva	Maastricht, The Netherlands	Surgical Endoscopy
Houston H <i>et al.</i> (2003)	First year experience of patients undergoing the Stretta procedure	Coorte prospectiva	Nashville, Tennessee, United States	Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques

Fonte: Própria autora (2023).

Tabela 1 - Número da amostra, tempo de *follow-up*, idade e sexo da população - Características das populações dos estudos selecionados.

Autor/ano	Número da Amostra	Tempo de <i>follow-up</i>	Idade e sexo da população
Moura E <i>et al.</i> (2018)	N = 47	60 meses	32 homens e 15 mulheres variando de 20-70 anos

Liu S <i>et al.</i> (2020)	N = 103	12 meses	63 homens e 40 mulheres variando de 18-60 anos
Seleem W <i>et al.</i> (2018)	N = 150	12 meses	99 homens e 51 mulheres variando de 32-52 anos
Richards W <i>et al.</i> (2003)	N = 140	3-15 meses e 2-10.5 meses	60 homens e 80 mulheres variando de 46-49 anos
Rinsma N <i>et al.</i> (2014)	N = 15	6 meses	11 homens e 4 mulheres variando de 23-66 anos
Houston H <i>et al.</i> (2003)	N = 41	6 meses	16 homens e 25 mulheres variando de 22-78 anos

Fonte: Própria autora (2023).

Quadro 2 - Intervenção, desfechos observados, principais resultados, limitações do estudo e efeitos colaterais/complicações - Características específicas dos estudos selecionados.

Autor/ano	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limitações do estudo	Efeitos colaterais/complicações
Moura E <i>et al.</i> (2018)	Injeção ou implantação de biopolímeros na JGE - Enteryx [®] e a plicatura endoluminal da JGE - NDO Plicator [®] .	Redução no uso de drogas relacionadas à D.R.G.E. (dose e frequência), redução do índice de sintomas pela VAS (visual analogue scale), GERD-HRQL ²⁵ e respostas ao questionário de avaliação de saúde (SF-36) ²⁷ .	Grupo de pacientes submetidos à implantação de biopolímeros: 71,4% não precisavam mais utilizar a medicação com IBPs no marco de 3 meses, e 61,9% em 6 meses. Houve aumento progressivo em não-responsivos, 50% não precisavam de IBPs depois de 12 meses e apenas 27,2% em 60 meses. Grupo de pacientes submetidos à plicatura endoluminal: no primeiro mês, 84,6% apresentaram resposta total, no terceiro mês 69,2%, no sexto mês 42,3% e em 60 meses 16,67 %.	Não houve perda no <i>follow-up</i> em até 6 meses. Entretanto no grupo submetido à injeção de polímeros houve perda no <i>follow-up</i> de 9,6% em 12 meses e 47% em 60 meses. No grupo submetido à plicatura endoluminal houve perda no <i>follow-up</i> de 6,9% em 12 meses e 58,7% em 60 meses.	Febre, distensão abdominal, halitose, disfagia e vômitos foram observadas no grupo submetido à injeção de polímeros. Não houve complicações no grupo submetido à plicatura endoluminal. Houve piora da esofagite em 5% dos pacientes que receberam injeção de polímeros e 12% no grupo submetido à plicatura endoluminal.

Autor/ano	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limitações do estudo	Efeitos colaterais/complicações
Liu S <i>et al.</i> (2020)	C-BLART (<i>clip band ligation anti-reflux therapy</i>) com dose sob medida de IBPs e BID IBPs.	Exposição ácida esofágica de 24 horas e pressão do EEI; escores DeMeester, GERD-Q ²⁵ e outros de satisfação generalizada; frequência e dose do uso de IBPs; grau de aderência, número de episódios de refluxo, uso de IBPs e cura da esofagite.	O escore GERD-Q ²⁵ foi melhor no grupo do tratamento C-BLART com dose sob medida de IBPs em comparação ao grupo que realizou o tratamento com BID IBPs. No grupo do C-BLART houve alívio significativo dos sintomas da D.R.G.E., associados a melhora na qualidade de vida. Depois de 6 meses livres de sintomas pós-procedimento, 43% permitiram cessação do uso de IBPs e 96,7% tiveram a dose de IBPs diminuída. A diferença na exposição ácida do esôfago permaneceu significativa de 6 a 12 meses depois, mas nenhuma diferença significativa foi observada no GERD-Q ²⁵ ou na pressão do EEI.	O <i>follow-up</i> de 12 meses permite apenas a comparação de resultados num período de curta duração num estudo sem randomização. Foram selecionados pacientes altamente refratários ao tratamento da D.R.G.E..	Não houve casos de hematótese, melena ou morte em ambos os grupos. De 6 a 12 meses, 10% dos pacientes realizaram cirurgia laparoscópica para controlar os sintomas após o procedimento C-BLART. Nenhum paciente desenvolveu estenose ou perfurações esofágicas e as complicações foram leves e transitórias em todos os casos. Três pacientes desenvolveram disfagia e odinofagia depois do C-BLART.
Seleem W <i>et al.</i> (2018)	<i>Endoscopic Band Ligation</i> (EBL) e terapia medicamentosa (esomeprazol 20 mg duas vezes ao dia, 30 minutos antes da refeição, <i>bedtime</i>)	Redução dos sintomas do refluxo de acordo com o questionário GERD-QoL ²⁵ correlacionada a melhoras dos achados endoscópicos e episódios de refluxo	No grupo submetido à terapia EBL houve significativa redução do GERD-QoL ²⁵ em 43,12% e melhora do sítio da linha Z em 7,7% devido ao estreitamento bem-sucedido da cárdia com importante redução dos episódios de refluxo e proteção da mucosa esofágica dos efeitos irritativos causados pelo refluxo ácido. O grupo submetido ao	-	No grupo do tratamento EBL, 25,3% dos pacientes desenvolveram leve disfagia, 40% dos pacientes experienciaram leve dor no epigástrio e 65% dos pacientes cessaram a terapia com IBPs. Ademais, 37,3% dos pacientes

Autor/ano	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limitações do estudo	Efeitos colaterais/complicações
	ranitidina 150 mg e baclofeno 10 mg duas vezes ao dia).	pelo monitoramento do pH.	tratamento medicamentoso não mostrou nenhuma melhora significativa depois de 3 meses de terapia, exceto por uma modesta redução nos episódios de refluxo com leve melhora da esofagite erosiva.		requisitaram dose sob medida dos medicamentos.
Richards W <i>et al.</i> (2003)	Cirurgia de funduplicatura laparoscópica (LF) e terapia térmica de ablação por radiofrequência do EEI - Sistema Stretta®	Questionários específicos da D.R.G.E. associados à qualidade de vida (QOLRAD) ²⁵ e pesquisas de saúde de curto prazo (SF-12) ²⁶ ; uso atual de medicamentos e a satisfação com o procedimento	Aos 6 meses, os escores QOLRAD ²⁵ e SF-12 ²⁶ melhoraram significativamente em ambos os grupos. Houve uma igual magnitude de melhora entre a avaliação pré e pós-operatória com o QOLRAD ²⁵ e o SF-12 ²⁶ entre pacientes submetidos ao procedimento Stretta® e pacientes submetidos à LF. 58% dos pacientes submetidos ao procedimento Stretta® permaneceram sem tratamento com IBPs e 31% reduziram significativamente as doses das medicações. 97% dos pacientes que realizaram LF permaneceram sem tratamento com IBPs. Vinte e dois pacientes retornaram para 24h pH-metria e os resultados mostraram redução significativa no tempo de exposição do esôfago ao ácido.	O tempo de <i>follow-up</i> apresenta limitações para afirmar que há progressiva ou constante melhora dos pacientes após tal período. Os dados limitados sugerem que há continuidade na melhora dos pacientes após um ano.	No grupo do tratamento Stretta®, um homem desenvolveu gastroparesia transitória e esofagite. Outro paciente que apresentava transtorno bipolar e fazia uso de medicação antipsicótica, teve pancreatite 26 dias pós-procedimento. No grupo da LF, houve duas enterotomias, um pneumotórax, um <i>slipped-Nissen</i> , uma hérnia paraesofágica e duas hérnias incisionais.

Autor/ano	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limitações do estudo	Efeitos colaterais/complicações
Rinsma N <i>et al.</i> (2014)	Plicatura endoluminal transitória e sem incisão da junção gastroesofágica (TIF® - <i>Transoral incisionless fundoplication</i>).	Relaxamentos transitórios do EEI (RTEEs); distensibilidade da junção esofagogástrica; questionário relacionado à qualidade de vida dos pacientes com refluxo (GERD-HRQL) ²⁵ ; uso pré-operatório de medicamentos ácido-supressores.	O procedimento TIF® conseguiu reduzir o número de relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior pós-prandiais, o número de RTEEs relacionados ao refluxo e a distensibilidade da junção esofagogástrica. Isso resultou em uma redução no número e extensão proximal dos episódios de refluxo e melhora da exposição ácida na posição vertical. O efeito antirrefluxo do TIF® mostrou ser seletivo apenas para refluxos que contém líquido, preservando, a capacidade de ventilação do ar gástrico	O estudo não foi projetado para avaliar a eficácia clínica do TIF®. A comparação do TIF® com a terapia medicamentosa de IBPs em pacientes com D.R.G.E. são aguardados para avaliar completamente o efeito antirrefluxo do procedimento.	Nenhum dos pacientes participantes do estudo desenvolveu quaisquer sintomas relacionados a gases após o procedimento. Estudos anteriores com um maior número de participantes não relataram nenhum inchaço relacionado a gases nos pacientes após o TIF®.
Houston H <i>et al.</i> (2003)	Terapia térmica de ablação por radiofrequência do EEI - Sistema Stretta®	EDA, manometria esofágica, monitoramento do pH por 24 horas, questionários de saúde de forma resumida (SF12) ²⁶ e questionários em relação a qualidade de vida dos pacientes (QOLRAD) ²⁵ .	Após 6 meses, apenas 2 pacientes estavam em uso da medicação antirrefluxo; 20 pacientes estavam completamente sem IBPs; e 9 pacientes reduziram a dose para uma vez ao dia (6) ou conforme necessário (3). Os escores QOLRAD ²⁵ e SF12 ²⁶ melhoraram e a exposição esofágica média ao ácido diminuiu de 8,4% para 4,4%. 89% dos pacientes ficaram satisfeitos com o procedimento.	O grupo estudado no pós-operatório teve menos pacientes utilizando IBP (55%) em comparação com o restante do grupo (76%).	Um paciente desenvolveu gastroparesia e esofagite ulcerativa no 12º dia após realização do procedimento. Quatro semanas depois a esofagite foi resolvida e ele suspendeu todos os medicamentos sem sintomas em 3 meses.

Para análise do risco de viés a ferramenta de avaliação de risco de viés ROBINS-1 - *The Risk Of Bias In Non-randomized Studies - Of Interventions*²² foi utilizada. Nenhum artigo foi descartado para a realização do vigente estudo. Nessa análise, os artigos “Moura E *et al.* (2018)”⁴, “Liu S *et al.* (2020)”¹², “Seleem W *et al.* (2018)”⁵ e “Rinsma N *et al.* (2014)”⁶ foram classificados com baixo risco de viés, “Richards W *et al.* (2003)”²⁴ foi classificado com crítico risco de viés e “Houston H *et al.* (2003)”²³ foi classificado com sério risco de viés (Quadro 3).

Quadro 3 - Aplicação da ferramenta ROBINS-I para análise de viés de seleção.

Autor/ano	<i>Bias due to confounding</i> (Domínio 1)	<i>Bias in selection of participants</i> (Domínio 2)	<i>Bias in classification of interventions</i> (Domínio 3)	<i>Bias due to deviations from intended interventions</i> (Domínio 4)	<i>Bias due to missing data</i> (Domínio 5)	<i>Bias in measurement of outcomes</i> (Domínio 6)	<i>Bias in selection of the reported result</i> (Domínio 7)	<i>Overall risk of bias judgement</i>
Moura E <i>et al.</i> (2018)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo risco de viés
Liu S <i>et al.</i> (2020)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo risco de viés
Seleem W <i>et al.</i> (2018)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Moderado risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo risco de viés
Richards W <i>et al.</i> (2003)	Moderado risco	Baixo risco	Baixo risco	Crítico risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Crítico risco de viés
Rinsma N <i>et al.</i> (2014)	Baixo risco	Moderado risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo risco de viés
Houston H <i>et al.</i> (2003)	Moderado risco	Sério risco	Baixo risco	Moderado risco	Moderado Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Sério risco de viés

Neste quadro, o baixo risco de viés foi representado pela cor verde, o moderado risco de viés foi representado pela cor amarela, o sério risco de viés foi representado pela cor laranja e o crítico risco de viés foi representado pela cor vermelha. Nenhum estudo selecionado foi descartado para a realização da revisão sistemática.

Fonte: Própria Autora (2023) baseado em Sterne J²².

6 DISCUSSÃO

Os artigos selecionados para a revisão apresentam resultados majoritariamente positivos acerca da utilização da terapia endoscópica a curto prazo. Foram realizadas variadas formas de abordagens terapêuticas em cada um dos estudos, incluindo a sutura ou plicatura endoluminal da JGE, por Moura E *et al.*⁴ e Rinsma N *et al.*⁶; a terapia térmica de radiofrequência do EEI, por Houston H *et al.*²³ e Richards W *et al.*²⁴; a injeção/implantação de biopolímeros na JGE, também por Moura E *et al.*⁴; e a terapia experimental antirrefluxo com ligadura elástica (*band ligation*), por Liu S *et al.*¹² e Seleem W *et al.*⁵.

Em Moura E *et al.*⁴, foi realizada a plicatura endoluminal da JGE - NDO plicator[®]. Nessa técnica o instrumento plicador, composto por um afastador de tecido e 2 agulhas, permite a passagem do fio pela parede gástrica e a colocação do implante, formando uma dobra. A amostra foi de 26 pacientes (20 homens e 6 mulheres com idades entre 20-70 anos) e o *follow-up* foi de 60 meses. No primeiro mês, 84,6% dos pacientes apresentaram resposta total ao tratamento, no terceiro mês esse valor caiu para 69,2%, no sexto mês caiu para 42,3% e em 60 meses para 16,67%. Houve perda de *follow-up* de 6,9% em 12 meses e 58,7% em 60 meses. Não houve complicações relacionadas ao tratamento. Três meses depois da intervenção, houve normalização dos achados endoscópicos em 40% dos pacientes e piora da esofagite em 12%.

Em Rinsma E *et al.*⁶, realizaram a plicatura endoluminal transitória sem incisão da JGE (TIF[®] - *Transoral incisionless fundoplication*). Aqui, cria-se uma fundoplicatura parcial por retrações sequenciais do tecido, colocando múltiplos fixadores transmuralmente. A amostra foi de 15 pacientes (11 homens e 4 mulheres com idades entre 23-66 anos) e o *follow-up* foi de 6 meses. O TIF[®] conseguiu reduzir o número de RTEEIs pós-prandiais e a distensibilidade da JGE, gerando uma redução no número de episódios de refluxo. O efeito antirrefluxo, no entanto, foi seletivo apenas para refluxos com líquido, preservando a capacidade de ventilação do ar gástrico. Todavia, o estudo não foi projetado para avaliar a eficácia clínica do TIF[®], mas houve melhoras nos sintomas segundo o GERD-HRQL²⁵, na diminuição do uso de IBPs e no tempo de exposição ácida. Dados a longo prazo de um estudo randomizado em andamento pelo mesmo grupo de pesquisa comparando o TIF[®] com a terapia com IBPs em pacientes com D.R.G.E. são aguardados para avaliar o efeito antirrefluxo do procedimento.

No segundo grupo, tanto Houston H *et al.*²³ quanto Richards W *et al.*²⁴ realizaram a terapia térmica de ablação por radiofrequência do EEI - Sistema Stretta[®]. Nessa técnica o cateter é inserido transoralmente e posicionado acima da linha Z. O balão é inflado e os eletrodos da agulha são implantados na musculatura da JGE, recebendo energia de RF. Em Houston H *et*

*al.*²³ a amostra foi de 41 pacientes (16 homens e 25 mulheres com idades entre 22-78 anos) e o *follow-up* foi de 6 meses. Enquanto que em Richards W *et al.*²⁴, a amostra foi de 65 pacientes (27 homens e 38 mulheres com média de idade de 46 anos) e o *follow-up* foi de 3-15 meses.

Em Houston H *et al.*²³, aos 6 meses, apenas 2 pacientes estavam em uso da medicação anti-refluxo; 20 estavam sem IBPs; e 9 reduziram a dose. Os escores QOLRAD²⁵ e SF12²⁶ melhoraram significativamente e a exposição esofágica ao ácido diminuiu de 8,4% para 4,4%. Ademais, os pacientes ficaram muito satisfeitos com o procedimento (89%) e não relataram complicações. Embora não tenham sido obtidos dados de manometria e pH-metria em 100% dos pacientes em 6 meses, o grupo estudado no pós-operatório teve menor número de pacientes sem utilizar IBP (55%) em comparação com o restante do grupo (76%). Deste modo, supõe-se que pacientes que melhoraram relutaram em retornar para repetir o teste e aqueles que tiveram resultados insatisfatórios retornaram procurando alternativas. Assim, suspeita-se que os dados objetivos sejam enviesados para aqueles pacientes que não melhoraram. A única complicação foi de um paciente que desenvolveu gastroparesia e esofagite ulcerativa no 12º dia pós-procedimento, necessitando de descompressão por sonda nasogástrica.

Em Richards W, *et al.*²⁴, aos 6 meses, os escores QOLRAD²⁵ e SF-12²⁶ também melhoraram significativamente. 58% dos pacientes permaneceram sem tratamento com IBPs e 31% reduziram as doses. Vinte e dois pacientes retornaram para pH-metria e os resultados mostraram redução significativa no tempo de exposição do esôfago ao ácido. No entanto, como o *follow-up* do estudo compreende um período de 3-15 meses, há limitações para afirmar que há progressiva melhora dos pacientes após este período. Tais dados limitados sugerem que há continuidade na melhora dos pacientes após um ano. Apenas duas menores complicações ocorreram. Um homem desenvolveu gastroparesia transitória e esofagite, provavelmente em razão da falta da terapia medicamentosa ácido-supressora e outro paciente com transtorno bipolar teve pancreatite 26 dias após o procedimento e necessitou de internamento.

Em Moura E *et al.*⁴, também foi realizado o procedimento de injeção de biopolímeros na JGE - Enteryx[®]. A injeção de polímero é aplicada na junção escamocelular com um cateter lavado com DMSO e preenchido com Enteryx[®]. A amostra foi de 21 pacientes (12 homens e 9 mulheres com idades entre 20-70 anos) e o *follow-up* foi de 60 meses. Os resultados iniciais foram animadores, mostrando que 71,4% cessaram a terapia com IBPs em 3 meses, e 61,9% em 6 meses. Entretanto, houve um aumento progressivo em não-responsivos, pois observou-se que 50% cessaram a terapia com IBPs em 12 meses e apenas 27,2% em 60 meses. Outrossim, houve perda no *follow-up* de 9,6% em 12 meses e 47% em 60 meses. Houve complicações como febre, distensão abdominal, halitose, disfagia e vômitos.

No grupo das terapias experimentais, em Liu S *et al.*¹² foi realizado o procedimento C-BLART (*clip band ligation anti-reflux therapy*). Em Seleem W *et al.*⁵ foi realizada a *Endoscopic Band Ligation* (EBL). No C-BLART duas faixas elásticas são ligadas à mucosa da cárdia e fixadas por um clip, promovendo constrição das paredes, já no EBL o equipamento de ligadura estreita a JGE. Em Liu E *et al.*¹² a amostra foi de 60 pacientes (37 homens e 23 mulheres com idades entre 18-60 anos) e foram retratados no estudo apenas resultados referentes aos 6 primeiros meses do *follow-up* de 12 meses em razão da permissão de troca de grupos entre pacientes na metade da pesquisa. Já em Seleem W *et al.*⁵, a amostra foi de 75 pacientes (49 homens e 26 mulheres com idades entre 32-52 anos) e o *follow-up* foi de 12 meses.

Em Liu E *et al.*¹² os resultados sugerem potencial efeito antirrefluxo do C-BLART. O escore GERD-Q²⁵ melhorou significativamente, houve alívio importante dos sintomas e melhora na qualidade de vida. Contudo, alguns pacientes continuaram a apresentar sintomas e evidência de refluxo, revelando que o procedimento corresponde a uma resposta parcial à D.R.G.E.. Após 6 meses livres de sintomas pós-procedimento, 43% permitiram cessação do uso de IBPs e 96,7% reduziram a dose. No entanto, o *follow-up* de 12 meses permite apenas a comparação de resultados num curto período de tempo num estudo sem randomização e com pacientes altamente refratários ao tratamento selecionados. Três pacientes desenvolveram disfagia e odinofagia pós-procedimento e as complicações foram leves e transitórias.

Já em Seleem W *et al.*⁵, houve redução de 43,12% do GERD-QoL²⁵ e melhora de 7,7% do sítio da linha Z devido ao estreitamento bem-sucedido da cárdia, com importante redução dos episódios de refluxo e proteção da mucosa esofágica dos efeitos irritativos do refluxo ácido. Os pacientes não apresentaram complicações graves, 19 desenvolveram leve disfagia, 30 apresentaram leve dor epigástrica e 49 cessaram o uso de IBPs. Vinte e oito pacientes requisitaram dose sob medida de IBPs, número que reduziu consideravelmente em comparação à pré-endoscopia.

Nessa perspectiva, os resultados evidenciam muitos benefícios a curto prazo em relação ao uso das terapêuticas endoscópicas, em comparação ao uso da terapia com IBPs e com a laparoscopia. Entretanto, levando em consideração a perda de *follow-up* e o tempo curto de avaliação dos pacientes, há restrições para a afirmação da eficácia das terapias a longo prazo, levando à necessidade de mais ensaios clínicos randomizados na área para comprovação. Dessa forma, 2 artigos foram negativos e 4 artigos foram positivos para o objetivo desse estudo, que é descrever a eficácia e o funcionamento dos tratamentos endoscópicos no manejo de pacientes que apresentam a doença do refluxo gastroesofágico.

7 CONCLUSÃO

Após análise dos artigos selecionados e de outras referências bibliográficas que versam sobre o tema, o vigente estudo evidenciou as lacunas existentes acerca da eficácia da abordagem endoscópica no tratamento da D.R.G.E. a longo prazo. Embora as técnicas endoscópicas melhorem os escores DeMeester, GERD-Q^{12,25} e SF-12^{24,26}, a exposição do esôfago ao ácido⁶, a pressão¹² e o número de RTEEs, a incidência de episódios de refluxo⁶ e a necessidade do uso de IBPs a curto prazo²³, não existem evidências suficientes para apoiar o uso dessas terapias na prática e atestar sua aplicabilidade num período superior a 5 anos⁴.

Nos artigos que apresentaram resultados negativos em relação ao objetivo do estudo, os pacientes continuaram a demonstrar evidências da D.R.G.E. pós-procedimento^{4,12}, e a maioria que expôs resultados positivos, o fizeram com ressalvas^{5,6,24}, havendo recomendação de pesquisas mais avançadas e de realização de outros ensaios clínicos randomizados para avaliar o efeito antirrefluxo e a eficácia a longo prazo das referidas terapêuticas endoscópicas.

Desse modo, o cenário de tratamento da D.R.G.E. através das abordagens endoscópicas mostra-se bastante promissor, uma vez que os procedimentos empregados evidenciaram, ainda que em estudos curtos, melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes^{6,23,24}. Embora não haja garantia da resolução definitiva da patologia com essas técnicas num período de tempo prolongado, as terapêuticas endoscópicas oferecem uma alternativa menos dispendiosa e menos invasiva em comparação a outros tipos de tratamento, como a laparoscopia e a terapia com uso de IBPs, promovendo alívio, mesmo que temporário, dos sintomas.

REFERÊNCIAS

1. Federação Brasileira de Gastroenterologia. Refluxo gastroesofágico: diagnóstico e tratamento. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2003 Out 21 [acesso em 06 Out 2023]. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/refluxo-gastroesofagico-diagnostico-e-tratamento.pdf
2. Thosani N, Goodman A, Manfredi M, Navaneethan U, Parsi MA, Smith ZL, et al. Endoscopic anti-reflux devices (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2017 Dec 1;86(6):931–48.
3. Nasi N, De Moraes-Filho JPP, Cecconello I. Doença do refluxo gastroesofágico - Revisão ampliada. *Arq Gastroenterol*. 2006 Out/Dez;43(4):334-341.
4. De Moura E, Sallum R, Nasi A, Coronel M, De Moura D, De Moura E, et al. Endoscopic polymer injection and endoluminal plication in treatment of gastroesophageal reflux disease: evaluation of long-term results. *Endosc Int Open*. 2018 Maio;06(05):E630–6.
5. Seleem WM, Hanafy AS, Mohamed SI. Endoscopic management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Abr 3;53(4):390–7.
6. Rinsma NF, Smeets FG, Bruls DW, Kessing BF, Bouvy ND, Masclee AAM, et al. Effect of transoral incisionless fundoplication on reflux mechanisms. *Surg Endosc*. 2014;28(3):941–9.
7. Moraes-Filho JPP. Gastroesophageal reflux disease: Prevalence and management in Brazil. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(SUPPL.):23–6.
8. Lopes LR, Brandalise NA, Andreollo NA, Leonardi LS. Tratamento Cirúrgico videolaparoscópico da doença do refluxo gastroesofágico: técnica de Nissen modificada - Resultados clínicos e funcionais. *Rev Ass Med Brasil*. 2001;47(2):141-148. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302001000200033>
9. Funes H, Anai G, Santos M, Leite A, Salvador F. Videolaparoscopia no tratamento da doença por refluxo gastroesofágico. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2000 Out;27(5):312-315. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912000000500005>
10. Cordero M. A eficácia dos diferentes tratamentos endoscópicos versus métodos simulados, farmacológicos ou cirúrgicos para a doença crônica por refluxo gastroesofágico: revisão sistemática e metanálise. São Paulo. Tese [Mestrado em Ciências] – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2021.
11. Rothstein RI. Endoscopic Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease Outcomes of the Randomized-controlled Trials Done to Date. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Mai-Jun; 42(5):594-602. doi: 10.1097/MCG.0b013e31816bcde5
12. Liu S, Chai N, Zhai Y, Zou J, Feng X, Li Z, et al. New treatment method for refractory gastroesophageal reflux disease (GERD): C-BLART (clip band ligation anti-reflux therapy)—a short-term study. *Surg Endosc*. 2020 Out 1;34(10):4516–4524.
13. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJPM, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: The present, the past and the future. *Gut*. 2014;63(7):1185–1193.

14. Prado J, Moraes-Filho P, Chinzon D, Natan J, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol*. 2005 Abr/Jun. 42(2):122-127.
15. Oliveira S, Santos I, Silva J, Machado E. Prevalência e fatores associados à doença do refluxo gastroesofágico. *Arq Gastroenterol*. 2005 Abr/Jun;42(2);116-121.
16. Barros S. Doença do refluxo gastroesofágico: prevalência, fatores de risco e desafios... *Arq Gastroenterol*. 2005 Abr/Jun;42(5):71.
17. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J Bras Nefrol*. 2018 Jul/Set;40(3):301-306.
18. Chey WD, Mody RR, Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): Are there opportunities for improvement?. *Dig Dis Sci*. 2010 Dez;55(12):3415–22.
19. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, et al. Long-term Outcome of Medical and Surgical Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285(18):2331-2338. doi:10.1001/jama.285.18.2331
20. Narsule CK, Wee JO, Fernando HC. Endoscopic management of gastroesophageal reflux disease: A review. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012 Set;144(issue 3);S74-S79.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
22. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, et al. The Risk Of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions (ROBINS-I) assessment tool (version for cohort-type studies) ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage Specify the review question. *BMJ* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919
23. Houston H, Khaitan L, Holzman M, Richards WO. First year experience of patients undergoing the Stretta procedure. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2003 Mar 1;17(3):401–4.
24. Richards WO, Houston HL, Torquati A, Khaitan L, Holzman MD, Sharp KW. Paradigm Shift in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Vol. 237, *ANNALS OF SURGERY*. 2003.
25. Wiklund I. QOLRAD Questionnaire for Patients with Symptoms of Heartburn. 1997 [acesso em 06 Out 2023]. Disponível em: <https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/orphan-page-files/Patient%20Reported%20Outcomes/QOLRAD%20heartburn%20US-English%20watermark.pdf>
26. Universidade Federal do Ceará. Questionário de Qualidade de Vida SF-12 [Internet] [acesso em 06 Out 2023]. Disponível em: <https://gaipa.ufc.br/wp-content/uploads/2022/10/sf12.pdf>
27. Qualipes. Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36 [Internet] [acesso em 06 Out 2023]. Disponível em: <https://qualipes.com.br/lib/download/questionariosf-36.pdf>