

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Plantas medicinais e o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): Panorama geral e análise**

**Nancy Marcicano Silva**

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Profa. Dra. Dominique C H Fischer

**São Paulo**

**2020**

## **AGRADECIMENTOS**

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP que me desenvolveu técnica e cientificamente, me inspirando a enfrentar diversos desafios para alcançar o meu sonho.

À minha orientadora, Dra. Dominique C. H. Fisher, que aceitou meu convite e dedicou seu tempo para me guiar nesse trabalho.

À minha mãe, Nancy Aparecida Marcicano, que esteve comigo em cada passo dessa trajetória.

Aos meus amigos, familiares e meu namorado que me apoiaram e acreditaram em mim.

# SUMÁRIO

## Lista de Abreviaturas

## RESUMO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>2</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>2</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>3</b>
<b>4.1 Análise da pesquisa bibliográfica realizada.....</b>	<b>3</b>
<b>4.2 Situação das pesquisas sobre DRGE, no período de 1980 a 2020. ....</b>	<b>5</b>
<b>4.2.1 Pesquisas sobre a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) .....</b>	<b>5</b>
<b>4.2.2 Pesquisas acerca do uso de plantas medicinais na DRGE. ....</b>	<b>6</b>
<b>4.3 Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) .....</b>	<b>7</b>
<b>4.3.1 Epidemiologia e Fisiopatologia da DRGE .....</b>	<b>7</b>
<b>4.3.2 Farmacoterapia da DRGE .....</b>	<b>10</b>
<b>4.3.3 Tratamento cirúrgico da DRGE .....</b>	<b>12</b>
<b>4.4 Plantas medicinais utilizadas popularmente, no tratamento de sintomas gastroesofágicos .....</b>	<b>12</b>
<b>4.5 Ensaios clínicos para avaliação do uso de plantas medicinais no tratamento da DRGE e/ou de seus sintomas.....</b>	<b>15</b>
<b>4.5.1 Estudos clínicos realizados com <i>Cydonia oblonga</i> Mill. (Marmelo) .....</b>	<b>18</b>
<b>4.5.2 Estudo clínico realizado com <i>Ceratonia siliqua</i> L. (Alfarroba).....</b>	<b>20</b>
<b>4.5.3 Estudo clínico realizado com <i>Myrtus communis</i> L. (Mirtos) .....</b>	<b>21</b>
<b>4.5.4 Estudos clínicos realizados com o fitoterápico japonês Rikkunshito® ...</b>	<b>22</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>27</b>
<b>7 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>28</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>DRGE</b>	Doença do refluxo gastresofágico
<b>EIE</b>	Esfíncter inferior esofágico
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>PNPIC</b>	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
<b>RENISUS</b>	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde

## RESUMO

SILVA, N. M. **Plantas medicinais e o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): Panorama geral e análise.** 2020. 31 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

**Palavras-chave:** Doença do refluxo gastroesofágico, DRGE, plantas medicinais, tratamento atual e panorama geral.

**INTRODUÇÃO:** A Doença do Refluxo-Gastroesofágico (DRGE) é uma das enfermidades mais comuns e de alta prevalência em todo o mundo. O tratamento preconizado é o farmacológico e consiste no alívio dos sintomas, como pirose e refluxo do conteúdo gástrico, porém o uso crônico da Farmacoterapia convencional causa diversos efeitos adversos com diferentes níveis de gravidade. Além disto, não é recomendado para gestantes e lactantes e, apresenta baixa adesão, principalmente, entre os jovens. Considerando tais limitações do tratamento atual, o estudo das plantas medicinais mostra-se importante na busca de novas formas terapêuticas, tendo despertado o interesse em avaliar o potencial de uso, especificamente, na DRGE. **OBJETIVO:** O presente trabalho visou realizar a revisão da literatura científica acerca da doença do refluxo gastroesofágico, abordando aspectos relacionados à enfermidade e ao seu tratamento, traçando um panorama geral e averiguando a possível contribuição do uso das plantas medicinais como forma terapêutica. **MATERIAIS E MÉTODOS:** O trabalho foi elaborado com base no conteúdo de artigos compilados, a partir da pesquisa, nas seguintes bases científicas de dados: *PubMed*<sup>®</sup>, *Scielo*<sup>®</sup>, *SciFinder*<sup>®</sup>, *Medline*<sup>®</sup> e *Lilacs*<sup>®</sup> por meio do emprego dos termos seguintes: “doença do refluxo gastroesofágico”, “DRGE”, “refluxo”, “azia”, “pirose” e “regurgitação” e “plantas medicinais”, de forma isolada e/ou combinada e em suas respectivas versões em espanhol e inglês, idiomas considerados nas buscas, entre os anos de 1980 a maio de 2020. **RESULTADOS:** A pesquisa dos artigos indexados com os termos utilizados demonstrou crescimento no número de publicações acerca do tema, entretanto, é ainda reduzido o número de ensaios clínicos realizados para avaliar a eficácia das plantas medicinais no tratamento da DRGE. Foi elaborada lista com dezenove espécies, tradicionalmente, empregadas por populações, no mundo inteiro e outras no Brasil, com base em artigos de revisão Etnobotânica. Os ensaios clínicos analisados mostraram resultados promissores, apesar de algumas limitações detectadas nos seus desenhos experimentais. **CONCLUSÃO:** A análise da literatura revisada mostrou que, além de ser um tema de interesse crescente nas pesquisas científicas, desde a década de oitenta, a DRGE apresenta significativo nível de conhecimento embasado acerca de sua Fisiopatologia e Farmacoterapia. Apesar de limitações, no desenho experimental, os ensaios clínicos selecionados para o trabalho, confirmam a eficácia das plantas medicinais estudadas, em relação aos fármacos, comumente, empregados no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), trazem benefícios, tanto no uso em associação, quanto no uso isolado, dependendo do grau dos sintomas.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) possui alta prevalência, acometendo cerca 25% da população mundial (DENT et al., 2014).

A DRGE é definida como condição em que o refluxo do conteúdo gástrico é recorrente e provoca os sintomas característicos como pirose (sensação de queimação retroesternal) e a regurgitação ácida (retorno do conteúdo ácido até a cavidade oral), segundo o Consenso Brasileiro para a doença do refluxo (MORAES-FILHO et al., 2010). Tais sintomas são considerados indicadores clínicos da DRGE, quando tiverem ocorrido, uma ou mais vezes por semana, nos doze meses anteriores (HERBELLA et al., 2010).

A doença do refluxo tem impacto negativo grande, na qualidade de vida dos pacientes devido à recorrência dos sintomas, além de aumentar os custos da Saúde Pública e oferecer risco de evolução para adenocarcinoma de esôfago (NESS-JENSEN et al., 2016), bem como de agravar quadros de depressão e ansiedade. (YANG et al., 2015).

Os medicamentos usados, convencionalmente, no tratamento da DRGE têm o inconveniente de causar variedade de efeitos adversos, indo, desde os mais leves, como: náuseas, vômitos, tonturas, sonolência ou insônia, agravados quando do uso crônico (PATTI, 2016), até sintomas mais graves, como doenças cardiovasculares e pulmonares (NESS-JENSEN et al., 2016).

Além disso, há restrições à medicação, por parte de mulheres grávidas e lactantes, O Órgão Regulador Norte Americano, *Food and Drug Administration* (FDA<sup>1,2</sup>, 2019), entende que, o uso destes medicamentos deve ser evitado sempre que possível por estes grupos. Além disto, a Farmacoterapia empregada possui baixa adesão, principalmente, por parte dos jovens, em consequência da necessidade de adotarem disciplina rígida, com restrição alimentar e mudança de hábitos (YAMASAKI et al., 2018).

As limitações da terapêutica atual despertaram o interesse, para o presente trabalho buscando alternativas de tratamento nas plantas medicinais que, eventualmente, pudessem contribuir no tratamento, sem causar os efeitos indesejáveis observados com os fármacos, usualmente, empregados.

As plantas medicinais são recurso muito utilizado, na Medicina Tradicional, em todo o mundo. Estima-se que, cerca de oitenta por cento da população mundial faz uso delas para o tratamento das mais diversas doenças (BRASIL<sup>3</sup>, 2020). Em muitos casos, são a única forma terapêutica para a população que não tem acesso à Assistência Médica, nem aos medicamentos, pelos seus altos custos. Além disto, buscam medicação que não ofereça riscos de causarem efeitos adversos.

No Brasil, as plantas medicinais têm sido muito empregadas, principalmente, a partir do apoio do Governo, junto ao Sistema Único de Saúde (SUS), desde a publicação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (BRASIL<sup>1,2</sup>, 2008, 2018), em 2006, o que, adicionalmente, motivou o presente trabalho.

## **2 OBJETIVOS**

O presente trabalho visou realizar a revisão da literatura científica acerca da doença do refluxo gastroesofágico, abordando aspectos relacionados à enfermidade e ao seu tratamento, traçando um panorama geral e averiguando a possível contribuição do uso das plantas medicinais como forma terapêutica.

## **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

O trabalho foi elaborado com base no conteúdo de artigos completos compilados, a partir da pesquisa, nas seguintes bases científicas de dados: *PubMed*<sup>®</sup>, *Scielo*<sup>®</sup>, *SciFinder*<sup>®</sup>, *Medline*<sup>®</sup> e *Lilacs*<sup>®</sup>, bem como de dados estatísticos, regulatórios e outros, obtidos a partir de sítios de Órgãos oficiais em Saúde e outros pertinentes, em âmbito nacional e internacional.

Os artigos foram selecionados, por meio de seus resumos, tendo sido considerados, na composição do trabalho, aqueles mais relacionados aos assuntos abordados, publicados no período de janeiro de 1980 até o mês de maio de 2020 e redigidos em português, inglês e espanhol. Nas buscas, foram empregados os termos seguintes: “doença do refluxo gastroesofágico”, “DRGE”, “tratamento”, “medicamentos”, “fármacos”, “intervenção cirúrgica”, “refluxo”, “azia”, “pirose” e “regurgitação”, e suas respectivas versões, de forma isolada e/ou combinada. Não foram considerados artigos repetidos nas diferentes bases.

Posteriormente, os artigos escolhidos foram organizados por subtemas, de forma a facilitar a redação dos itens pertinentes.

A nomenclatura científica das espécies vegetais citadas no trabalho foi atualizada, segundo os sítios eletrônicos Botânicos especializados *do Missouri Botanical Garden* [<http://www.missouribotanicalgarden.org/>], *Tropicos* [<https://www.tropicos.org/home>] e *The Plant List* [<http://www.theplantlist.org/>].

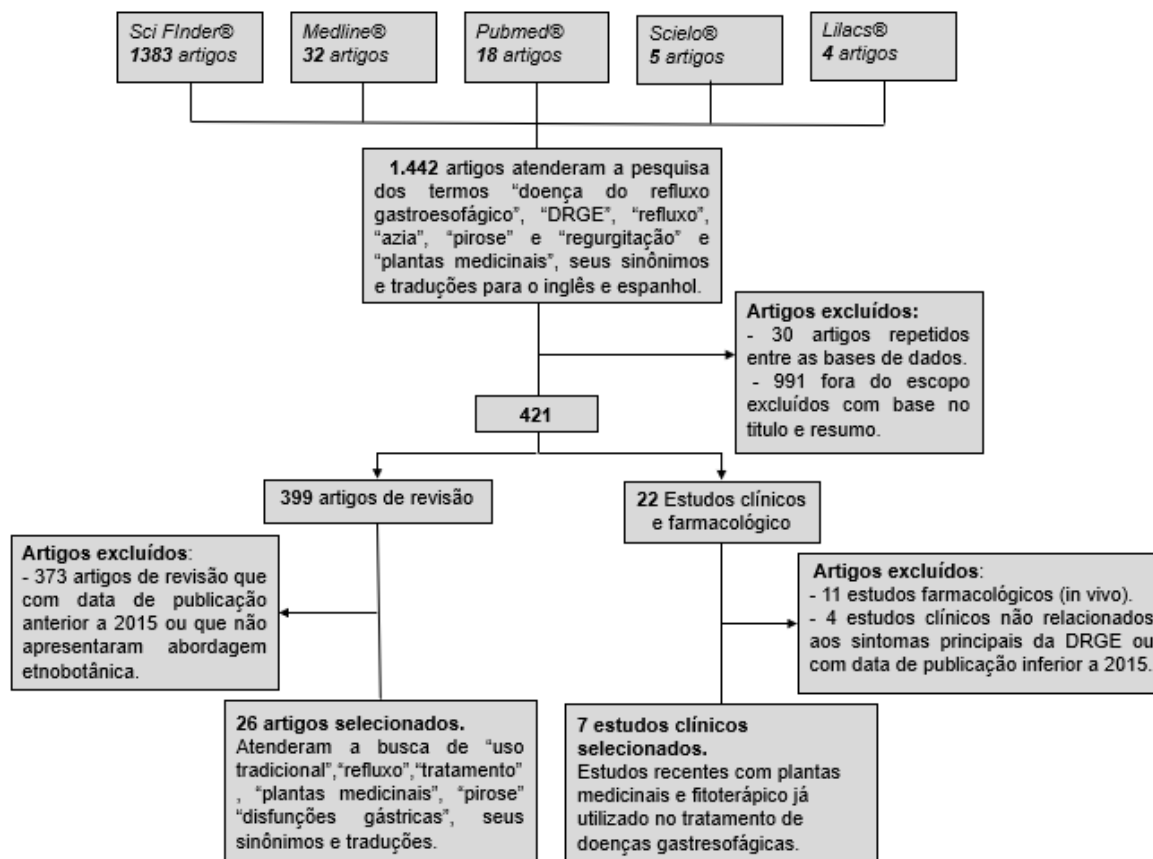
## 4 RESULTADOS

### 4.1 Análise da pesquisa bibliográfica realizada

A pesquisa de artigos, nas cinco bases de dados consultadas, possibilitou avaliação paralela, àquela das questões técnicas, relacionadas ao tema propriamente dito, com a finalidade de avaliar a tendência das publicações sobre o tema, no período considerado.

Os números de artigos encontrados, desde a busca inicial, até a fase posterior à aplicação dos critérios gerais pré-estabelecidos (período, escopo e idioma, não repetição de artigos) (**item 3**) foram registrados e as etapas de seleção, com seus respectivos resultados (número de artigos resultantes) foram mostrados, na **Figura 1**.

Inicialmente, foram encontrados 1442 artigos atendendo à combinação dos termos: “plantas medicinais” e “tratamento da DRGE” (**Figura 1**). A análise do escopo incluiu a leitura do título e do resumo. Posteriormente, foi necessária a inclusão de critérios adicionais para atender à redação dos subtemas do trabalho. Os critérios complementares adotados, na segunda fase da seleção, foram: inclusão de artigos, em fase de estudos clínicos, relacionados aos sintomas isoladamente ou em sua totalidade, atualidade dos dados.



**Figura 1** - Resultados da aplicação da estratégia de seleção dos artigos, encontrados nas cinco bases consultadas de dados científicos, conforme aplicação dos critérios iniciais e adicionais propostos.

Para o subtema relacionado às plantas medicinais utilizadas no tratamento de sintomas isolados ou em sua totalidade, no Brasil e no mundo, foram selecionados 26 artigos de revisão, entre os mais recentes (2016-2020), com abordagem etnobotânica (**Figura 1**).

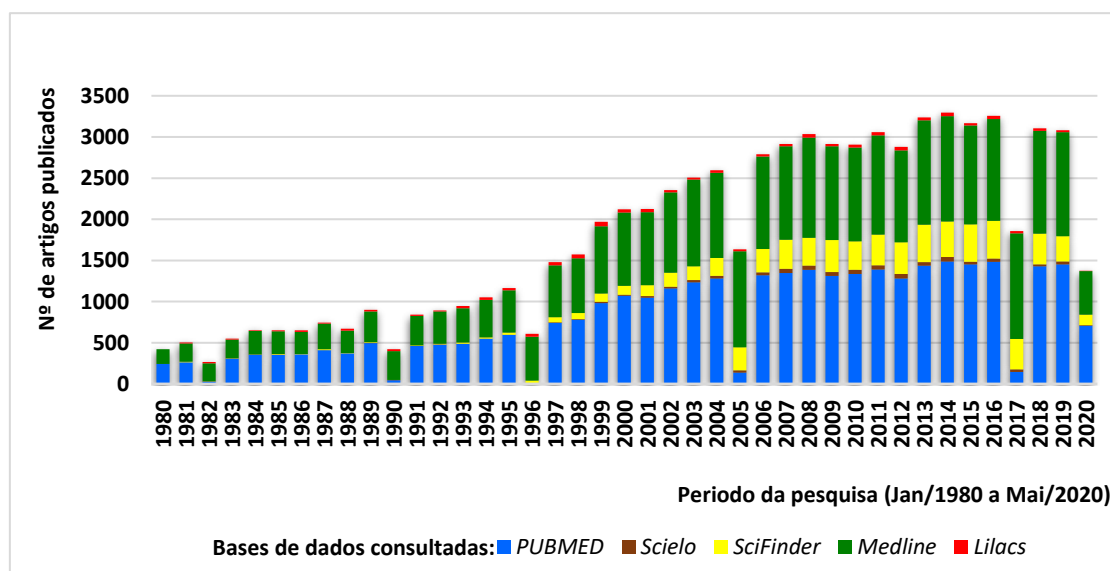
No tocante ao subtema de estudos científicos abordando a avaliação de plantas medicinais, em ensaios clínicos, selecionaram-se os mais recentes e relativos a espécies vegetais empregadas no alívio de sintomas de doenças gástricas e esofagites (**Figura 1**).

## 4.2 Situação das pesquisas sobre DRGE, no período de 1980 a 2020.

A partir dos dados encontrados, nas bases científicas consultadas, em relação ao período considerado na pesquisa, analisou-se a frequência de ocorrência dos artigos indexados pelos termos relacionados aos subtemas que compuseram o trabalho, isto é, a doença do refluxo gastroesofágico, em si, e o uso de plantas medicinais empregadas em seu tratamento, sendo abordadas, a seguir, nos itens 4.1.1 e 4.1.2.

### 4.2.1 Pesquisas sobre a Doença do Refluxo Gastresofágico (DRGE)

No que se refere à doença, a frequência de ocorrência dos estudos que a abordaram, no período de 1980 até o mês de maio de 2020, foi disposta no gráfico da **Figura 2**.



**Figura 2** - Gráfico da frequência de ocorrência de artigos científicos publicados, com indexação usando o termo “doença do refluxo gastresofágico (DRGE)”, no período de janeiro de 1980 até maio de 2020, nas bases de dados consultadas (**item 3**).

De forma geral, verificou-se o aumento expressivo do número de artigos abordando este tema, ao longo do período considerado (**Figura 2**), em grande parte das bases de dados consultadas. O percentual total, deste crescimento, foi calculado em relação ao número total de artigos.

A maior taxa de aumento do número de artigos indexando o termo “DRGE” ocorreu, no período entre os anos 2000 e 2009, com 228,3 %, seguida do período de 1990 a

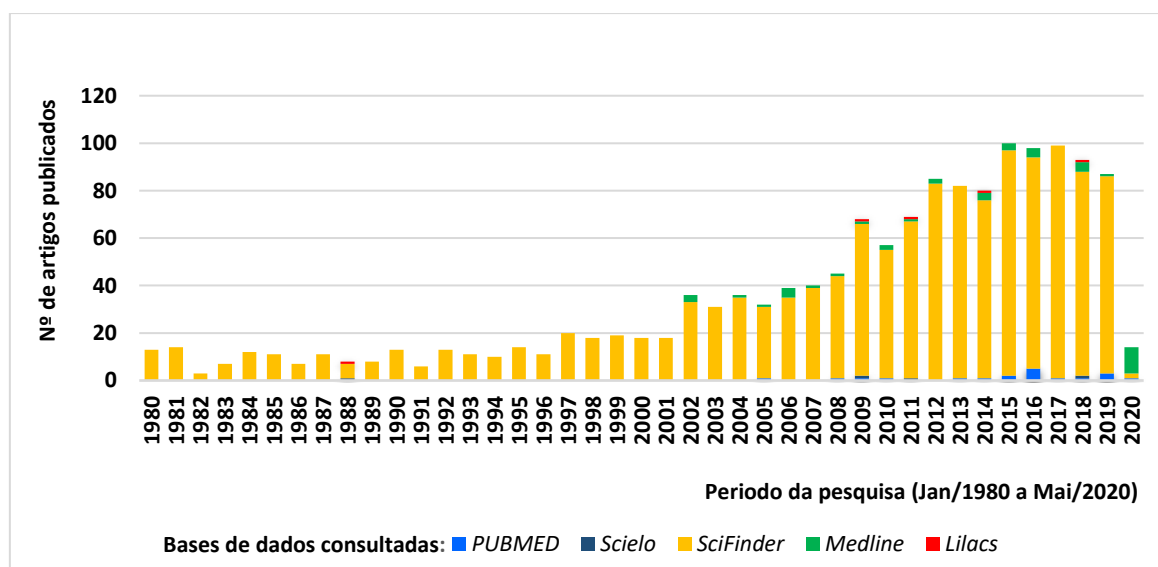
1999 (182 %). Nos últimos seis anos, observou-se decréscimo deste percentual (119,4 %), embora o número de artigos, ainda, tenha sido alto, como no ano de 2015, em que se publicaram mais de três mil trabalhos.

Verificou-se que houve anos atípicos, como: 1996, 2005 e 2017, entre outros, em épocas anteriores, quando os números de artigos publicados foram muito reduzido em relação à média das épocas consideradas.

Entre as bases de dados com o maior número de artigos, sobre DRGE, encontraram-se, em sequência decrescente: *Pubmed*<sup>®</sup> e *Medline*<sup>®</sup> (**Figura 2**).

#### 4.2.2 Pesquisas acerca do uso de plantas medicinais na DRGE.

Na busca dos artigos sobre o tema deste trabalho, verificou-se que há reduzido número de referências que relacionam, diretamente, o uso de plantas medicinais à DRGE. Sendo assim, adicionaram-se novos termos de busca relativos ao uso de plantas medicinais e outros relacionados aos principais sintomas relatados pelos pacientes com a doença, isto é: “regurgitação”, “azia” e “pirose”, nos idiomas considerados no trabalho. Os resultados da frequência de ocorrência dos artigos, com indexação relacionando o uso de plantas medicinais, aos sintomas da DRGE, entre 1980 e o mês de maio de 2020, foram mostrados no gráfico da **Figura 3**.



**Figura 3** - Gráfico da frequência de ocorrência de artigos científicos publicados com indexação usando os termos referentes ao tratamento dos sintomas da doença do refluxo gastresofágico, como: “regurgitação”, “pirose” e “azia, com plantas medicinais, no período de 1980 até o mês de maio de 2020, nas bases de dados consultadas (**item 3**).

A **Figura 3** mostra um grande aumento do número de artigos, no período de 1980 a 2015, tendo alcançado o patamar de 100 artigos, relacionados à combinação destes temas indexados, no ano de 2015. Posteriormente, houve um pequeno declínio, que culminou no ano de 2019.

Além disto, é possível verificar, que a indexação desta temática, foi mais frequente na base de dados *Sci Finder*<sup>®</sup> do que nas demais consultadas (**Figura 2**), até o ano de 2019. Em 2020, até o momento abrangido pela consulta às bases (mês de maio), o maior número de publicações deu-se no *Pubmed*<sup>®</sup>.

Os resultados do cálculo do percentual de crescimento de indexação das publicações, sobre este assunto, por períodos de dez anos, mostraram que, nos períodos entre os anos de 1990 a 1999 e de 2000 a maio de 2020, a taxa de crescimento no número de publicações indexadas, consideradas no todo, foi de 143,6 e 268,9 por cento, respectivamente.

### **4.3 Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)**

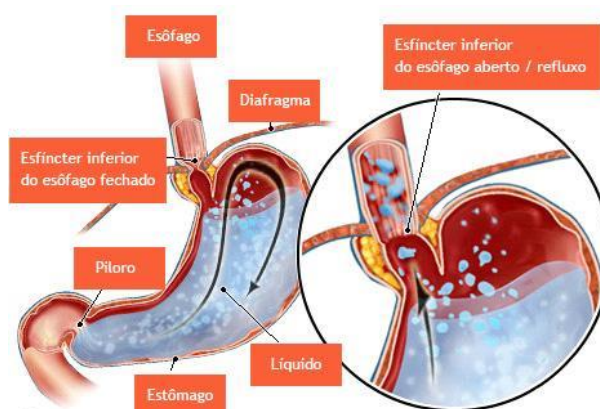
#### **4.3.1 Epidemiologia e Fisiopatologia da DRGE**

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) possui alta prevalência, na população do mundo todo. Estima-se que, cerca de dez a vinte e cinco por cento da população ocidental sofre desta enfermidade, enquanto, na Ásia, acomete cerca de dois a oito por cento da população (DENT et al., 2014). No Brasil, afeta cerca de doze por cento da população (MORAES-FILHO et al., 2012).

O maior índice de prevalência da DRGE encontra-se na população ocidental, atingindo de dezoito a vinte e sete por cento da população Norte Americana, oito a vinte e cinco por cento da população Europeia e onze por cento da Australiana. Na América do Sul, cerca de vinte e três por cento da população apresenta os sintomas característicos da doença, como: pirose, regurgitação e azia, enquanto, na Ásia, cerca de dois a oito por cento (2-8 %) da população é acometida por esta desordem (DENT et al., 2014). No Brasil, a doença afeta cerca de doze por cento da população (MORAES-FILHO et al., 2012).

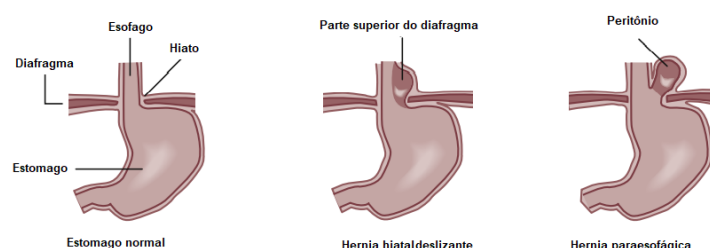
A patogênese da DRGE é um processo multifatorial, qualquer condição ou agente que afete o fechamento do esfíncter inferior do esôfago (EIE) (Figura 4) ou que aumente a pressão intra-abdominal, pode induzir o indivíduo a desenvolver um quadro de DRGE, como a ingestão de alimentos gordurosos, cafeína, álcool, tabagismo,

posição durante o sono, obesidade, além do uso de agentes farmacológicos, como medicamentos contendo progesterona, narcóticos e bloqueadores de cálcio. A gravidez aumenta o risco de DRGE tanto pelo aumento da pressão intra-abdominal, quanto por fatores hormonais (COPSTEAD et al., 2013).



**Figura 4** - Detalhes do esfíncter inferior esofágico (EIE) aberto, causando o refluxo do conteúdo gástrico (PITELLI, 2020).

Outro fator que pode levar à DRGE é a ocorrência de hérnia hiatal, constituindo deformação do diafragma, que permite a uma porção do estômago passar pela abertura diafragmática. Há dois tipos de hérnia hiatal: a deslizante e a para-esofágica (**Figura 5**). A hérnia deslizante ocorre quando uma porção do estômago e da junção gastroesofágica passa através do tórax. E a hérnia para-esofágica é representada por uma grande parte do estômago passando através de deformação do diafragma. As mulheres apresentam hérnias hiatais, com maior frequência (COPSTEAD et al., 2013).



**Figura 5** - Representação gráfica do estômago normal e das classes de hérnias hiatais (SARTIN, 2020).

Durante muito tempo, os sintomas do refluxo gastroesofágico foram associados à lesão na mucosa do esôfago causada, diretamente, pelo ácido gástrico, pepsina e bile, provenientes do refluxo associado a esta enfermidade, o que ficou conhecido

como a “teoria dos ácidos”. No entanto, nem todos os casos de DRGE acontecem em decorrência da lesão na mucosa (MIWA et al., 2016).

A inflamação da mucosa é provocada por danos às junções do epitélio do esôfago (OSHIMA et al., 2012). A inflamação e o aumento da permeabilidade provocam a penetração do conteúdo gástrico, no espaço intercelular dilatado, que age em nociceptores, causando os sintomas característicos e levando, posteriormente, às lesões no epitélio da mucosa (OSHIMA et al., 2015).

A mucosa esofágica possui três principais barreiras de proteção. A primeira é a pré-epitelial constituída pelo muco, saliva alcalina e seus componentes, como prostaglandinas E2 e o fator de crescimento epidérmico (KONDO et al., 2013). A segunda é a defesa epitelial, que tampona os íons de hidrogênio com bicarbonato e fosfato ou os remove das células, por meio de transportadores de membrana. Por fim, a terceira barreira é a pós-epitelial representada pelos agentes neutralizadores do ácido, presentes no sangue (MIWA et al., 2016).

Além das barreiras da mucosa, o mecanismo valvar também é uma defesa contra a DRGE, age impedindo que a pressão abdominal, positiva em relação ao esôfago, empurre o conteúdo gástrico para a cavidade esofágica (**Figura 4**). O refluxo é impedido de ocorrer pelo mecanismo valvar, que depende da funcionalidade do esfíncter esofágico inferior do diafragma (figura, da membrana freno esofágica, das válvulas de Gubaroff, bem como pela formação do ângulo agudo entre o esôfago e o fundo gástrico (HERBELLA et al., 2010).

A manifestação da DRGE ocorre quando há disfunção em algum desses sistemas. Entre as mais comuns citam-se: as disfunções da válvula, na junção esofagogástrica, em razão do aumento no gradiente de pressão trans diafragmática; a presença de hérnia hiatal, que leva ao aumento do tempo de refluxo e, portanto, da exposição da mucosa e o aumento da pressão abdominal, associado à obesidade ou à diminuição da pressão torácica, relacionada a um esforço respiratório constante de pacientes com doenças pulmonares (MENEZES et al., 2017).

As complicações mais comuns relacionadas à DRGE incluem a ulceração esofágica e o esôfago de Barrett, que é a substituição da mucosa esofágica lesionada, pelo refluxo crônico, por células da mucosa intestinal. O quadro do esôfago de Barrett pode evoluir até o câncer esofágico (COPSTEAD et al., 2013).

### 4.3.2 Farmacoterapia da DRGE

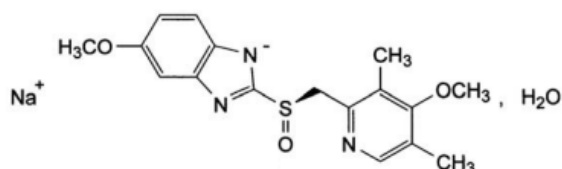
Os principais medicamentos utilizados no tratamento da DRGE são os inibidores da bomba de prótons, como omeprazol, pantoprazol e lansoprazol. Os antagonistas do receptor de H<sub>2</sub> são, também utilizados no tratamento, porém, como fármacos de segunda escolha, sendo os principais, a ranitidina, cimetidina, e famotidina, além de antiácidos prescritos para um alívio rápido dos sintomas, sendo, geralmente, os seguintes fármacos: hidróxido de sódio, carbonato de cálcio e o trissilicato de magnésio. Os efeitos adversos mais frequentes durante o tratamento são: náuseas, vômitos, tonturas, sonolência ou insônia, sendo agravados quando do uso crônico (PATTI, 2016).

A célula parietal secretora de ácido gástrico possui dois principais alvos para a maioria dos medicamentos que visam inibir esta secreção: O receptor de histamina tipo 2 (H<sub>2</sub>), que quando ligado à histamina aumenta as concentrações de AMP cíclico e ativa a proteína quinase que, por sua vez, irá proporcionar a abertura do canalículo, no qual ocorre a troca do próton H<sup>+</sup> com o íon potássio, pela bomba de prótons, e a própria enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>- ATPase, responsável pela liberação do ácido para o meio (GOODMAN, GILMAN, 2010).

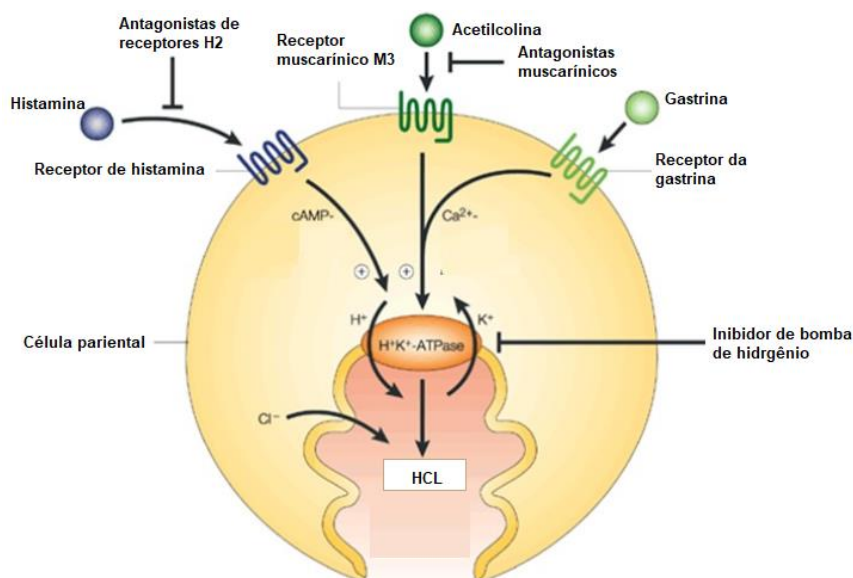
O tratamento dos pacientes diagnosticados com DRGE consiste na administração de medicamentos, sendo os Inibidores de bomba de prótons (IBP) aqueles de primeira escolha. Estes são empregados na dose mínima necessária para manter o paciente assintomático. A terapia se mostra eficaz, porém ao retirar a medicação os sintomas retornam, levando-os ao uso contínuo (PATTI, 2016).

Como medicação de segunda escolha, são prescritos os medicamentos da classe dos antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> de histamina e dos procinérgicos. Ambos têm, como mecanismo de ação, o bloqueio dos receptores de histamina nas células parietais diminuindo a secreção do suco gástrico (PATTI, 2016). Se o paciente apresentar efeitos adversos graves, o médico pode prescrever antiácidos (alginate e sucralfato), para o alívio imediato dos sintomas (MORAES-FILHO et al., 2010). Entretanto, há outras reações indesejáveis, ainda mais graves, que podem ocorrer ao longo do tratamento, como doenças cardiovasculares e respiratórias (NESS-JENSEN et al., 2016), tornando preocupante o emprego destes medicamentos.

Os inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol (**Figura 5**), são pró-fármacos ativados pelo pH ácido, que suprimem a secreção de ácido pela inibição da enzima  $H^+/K^+-ATPase$ , presente no suco gástrico da célula parietal, por meio de ligação covalente (**Figura 6**). Tais medicamentos são mais efetivos no tratamento da DRGE, reduzindo a produção diária de ácido em até 95 % (JAI MOO et al., 2013).

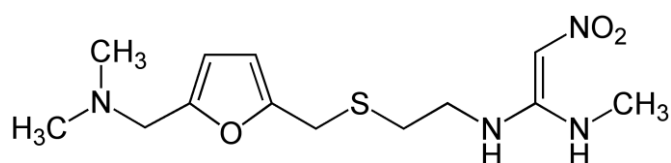


**Figura 5** - Estrutura química do omeprazol sódico.



**Figura 7** - Mecanismo de ação dos inibidores de bomba de hidrogênio e antagonistas de receptores H2 (HAGAR, 2020).

Os bloqueadores do receptor H2 da histamina são utilizados, amplamente, na redução da acidez gástrica. Ao bloquear a ligação da histamina ao receptor, impedem a abertura do canal e a troca dos íons (**Figura 6**), pela bomba de prótons. O fármaco mais utilizado, desta classe, é a ranitidina (**Figura 7**).



### **Figura 7 - Estrutura química da ranitidina.**

O uso crônico de inibidores da bomba de prótons foi associado a algumas complicações como a hipogastrinemia ou produção excessiva de gastrina, em consequência do aumento do pH gástrico, durante o tratamento com este fármaco. A gastrina provoca um efeito rebote, quando ocorre a interrupção do tratamento prolongado, pois induz à produção de ácido gástrico, em excesso, agravando o quadro da DRGE (DE LIMA et al., 2014).

Outro sistema de retorno é o aumento da taxa de crescimento das células parietais, estimulado pelo aumento do pH, podendo levar à hiperplasia das células (DE LIMA et al., 2014).

Adicionalmente, a inibição das bombas de prótons de outros tecidos como o osso, pode causar quadros de: osteoporose, fraturas ósseas e osteopenia. No sistema respiratório, aumenta a prevalência de doenças como a pneumonia adquirida na comunidade (LAMBERT et al., 2015). Tais complicações são ainda mais graves, nos pacientes da DRGE, que possuam infecção por *Helicobacter pylori* (THOMSON et al., 2010).

#### **4.3.3 Tratamento cirúrgico da DRGE**

A cirurgia é o recurso indicado, no caso de pacientes com DRGE com intolerância ao tratamento clínico prolongado e quando ocorrem complicações da doença (STEFANIDIS et al., 2010). É indicada, igualmente, para mulheres no climatério e aquelas com osteoporose, uma vez que, o tratamento com os inibidores da bomba de prótons pode interferir na absorção do cálcio. A intervenção cirúrgica consiste na inserção de uma válvula anti-refluxo gastroesofágico, no fundo gástrico. Tal procedimento tem reduzido a hérnia hiatal em oitenta e nove por cento dos casos (HENRY, 2014).

#### **4.4 Plantas medicinais utilizadas, popularmente, no tratamento de sintomas gastroesofágicos**

A partir dos vinte e seis trabalhos etnobotânicos de revisão encontrados, nas bases de dados, foram arroladas dezenove espécies vegetais de uso medicinal pela

população, ao redor do mundo. A análise realizada mostrou serem as espécies mais citadas, nestes artigos, sendo usadas para tratar/ aliviar sintomas gerais tais como desconforto, azia, dores estomacais e nos sintomas gastroesofágicos de outras doenças, como esofagites, úlceras e gastrites.

Apesar de estes sintomas serem, também, encontrados nos pacientes da DRGE, os artigos não mencionaram a doença, em específico.

A maioria dos artigos foram referentes a plantas medicinais empregadas em províncias chinesas, indianas e de países do oriente médio, como Irã e Paquistão.

As espécies mais citadas como amplamente utilizada nas diferentes regiões do mundo para tratamento de enfermidades gástricas foram *Curcuma longa* L. (Açafrão-da-terra), *Glycyrrhiza glabra* L. (Alcaçuz), *Mentha x piperita* L. (Hortelã-pimenta), *Panax ginseng* C.A.Mey (“Ginseng”) e *Zingiber officinale* Roscoe (Gengibre).

Nos estudos originários das diferentes regiões do Brasil, as plantas medicinais mais citadas como sendo utilizadas para o combate aos sintomas, anteriormente enumerados, foram: *Aloe vera* (L.) Burm. (Babosa), *Calendula officinalis* L. (Calêndula), *Curcuma longa* L.(Açafrão da terra), *Matricaria chamomilla* L. (Camomila), *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (Espinheira-santa), *Melissa officinalis* L (Erva-cidreira) e *Mentha x piperita* L. (Hortelã-pimenta).

**Na Tabela 1**, foram dispostas as dezenove espécies vegetais medicinais, as mais citadas, nos trabalhos selecionados, sendo utilizadas em sintomas gastroesofágicos, que acometem a população, nos países citados, anteriormente: gastrites, úlceras, esofagites e outras desordens gastroesofágicas não associadas a microrganismos.

**Tabela 1** - Lista das dezenove (19) plantas medicinais mais citadas, nos 26 trabalhos de revisões etnobotânica selecionados, sendo utilizadas pela população de diversas localidades do mundo, em sintomas gastroesofágicos.\*\*

Espécie vegetal	Família	Nome comum	Hábito	Parte(s) utilizada(s)	Origem geográfica
(1) <i>Aloe vera</i> L.	Asphodelaceae	Babosa	Herbácea	Folha	Ásia e África
(2) <i>Angelica archangelica</i> L.	Apiaceae	Angélica	Herbácea	Raiz, semente e folha	Europa
(3) <i>Anthemis tinctoria</i> L.	Asteraceae	Camomila amarela	Herbácea	Flor	Europa
(4) <i>Calendula officinalis</i> L.	Asteraceae	Calêndula	Herbácea	Flor	Europa
(5) <i>Camellia sinensis</i> L.	Theaceae	Chá verde	Arbustiva	Fruto, folha e raiz	Ásia
(6) <i>Carum carvi</i> L.	Apiaceae	Cominho	Herbácea	Semente	Ásia
(7) <i>Ceratonia siliqua</i> L.	Fabaceae	Alfarroba	Arbóreo	Semente	Europa e Ásia
(8) <i>Curcuma longa</i> L.	Zingiberaceae	Açafrão-da-terra	Herbácea	Raiz	Ásia
(9) <i>Cydonia oblonga</i> M.	Rosaceae	Marmelo	Arbustiva	Fruto	Ásia
(10) <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Fabaceae	Alcaçuz	Herbácea	Raiz	Ásia Ocidental e América do sul
(11) <i>Matricaria chamomilla</i> L.	Asteraceae	Camomila	Herbácea	Flor	Europa
(12) <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek	Celastraceae	Espinheira santa	Arbustiva	Folha	América do sul
(13) <i>Melissa officinalis</i> L.	Lamiaceae	Erva-cidreira	Herbácea	Folha	Europa e Ásia
(14) <i>Mentha × piperita</i> L.	Lamiaceae	Hortelã-pimenta	Herbácea	Folha	Europa
(15) <i>Myrtus communis</i> L.	Myrtaceae	Mirto	Arbustiva	Fruto	Ásia e Europa
(16) <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey	Araliaceae	Ginseng	Herbácea	Raiz	Ásia e Europa oriental.
(17) <i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Makino	Araceae	Couve-de-corvo	Herbácea	Raiz	Ásia
(18) <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingiberaceae	Gengibre	Herbácea	Raiz	Ásia e Europa
(19) <i>Zizyphus zizyphus</i> (L.) H.Karst.	Rhamnaceae	Jujuba	Arbórea	Raiz	Ásia e Europa

\*\*Sintomas gastroesofágicos da população usuária de plantas medicinais: gastrites, úlceras, esofagites e outras desordens gastroesofágicas não associadas a microrganismos. Ref: (1) MARMITT et al., 2018; (2,10,18) ASNAASHARI et al.; (3,5) TANGJITMAN, 2016.; (4, 11, 14) NAEIMI et al. 2020; (6, 16 e 17) RAMBHAI et al., 2018; (7,9,12) WANG et al., 2020; (8,19) TARIQ et al., 2015; (15) JABRI, 2018; e (13) MENEZES et al., 2019.

#### 4.5 Ensaios clínicos para avaliação do uso de plantas medicinais no tratamento da DRGE e/ou de seus sintomas

A partir dos sete ensaios clínicos selecionados, elaborou-se a **Tabela 2**, onde podem ser visualizados os dados mais importantes relativos a cada experimento.

Parte dos ensaios clínicos foi realizada com três espécies vegetais, à forma de estudos independentes, sendo elas: *Cydonia oblonga* Mill. (Marmelo), *Ceratonia siliqua* L (Alfarroba) e *Myrtus communis* L.(Mirto) (**Figura 2**). Em outra parte dos estudos, foi avaliado o fitoterápico japonês Rikunshito<sup>®</sup>, comumente, empregado, no tratamento de sintomas relacionados a problemas gástricos, como esofagites. O produto inclui, em sua composição, as nove espécies vegetais medicinais seguintes: *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (Alçaçuz), *Zingiber officinale* Roscoe (Gengibre), *Atractylodes macrocephala* Koidz (“Baizhu”), *Ziziphus jujuba* Mill. (Jujuba), *Citrus x aurantium* L. (Laranja amarga), *Panax ginseng* C.A.Mey. (Ginseng) e *Pinellia ternata* (Thunb.) Makino (Couve-de-corvo).

**Tabela 2** - Ensaios clínicos que avaliaram o uso de plantas medicinais no tratamento da DRGE e/ou de seus sintomas

Nomes científico (vulgar)	Desenho experimental	Intervenção	Pacientes	Resultados	Referência
<i>Cydonia oblonga</i> Mill (Marmelo)	Estudo Randomizado, aberto e com grupo controle tratado com medicamento com ranitidina. Duração de quatro semanas.	<b>Grupo A</b> (n: 64): 10 mg após cada refeição de extrato de marmelo (equivalente a 31,6 mg de compostos fenólicos totais) <b>Grupo B</b> (n: 56): ranitidina 150 mg duas vezes ao dia.	Pacientes grávidas de 18 a 35 anos com idade gestacional de 12 a 34 semanas, com quadros de azia leve a moderada frequente e sem tratamento prévio dos sintomas de DRGE.	Os resultados de redução na pontuação geral dos sintomas da DRGE obtidos nos dois grupos ao final do estudo foram bastante semelhantes.	SHAKERI et al., 2018
	Estudo Randomizado, aberto e comparativo com grupo controle tratado com omeprazol..Duração de sete semanas	<b>Grupo A</b> (n: 39): Extrato aquoso de marmelo. (0,3 ml/kg duas vezes ao dia <b>Grupo B</b> (n:40): omeprazol (20 mg por dia)	Crianças de 0 a 18 anos com sintomas de DRGE.	A redução da pontuação referente a ocorrência dos sintomas principais e gerais da DRGE foram bastante semelhantes nos dois grupos.	ZOHALINEZHAD et al, 2015
<i>Ceratonía siliqua</i> L. (Alfarroba)	Estudo randomizado duplo-cego, duração de duas semanas	<b>Grupo A</b> (n:16): 0,33 g/100 mL galactomanas de goma de Alfarroba solubilizadas a frio. <b>Grupo B</b> (n:15): 0,45 g/100 mL de galactomanas de goma de Alfarroba solubilizadas a frio. <b>Grupo C</b> (n:16): 0,45 g/100 mL de galactomanas de goma de Alfarroba solubilizadas a quente.	Crianças de 1 a 6 meses de idade com sintomas de refluxo gastroesofágico.	O estudo mostrou que a formula testada no grupo A obteve um decréscimo de 67,7% na pontuação referente a frequência e intensidade dos sintomas gerais, enquanto os grupos B e C, obtiveram o decréscimo de 21,3% e 28,5%, respectivamente.	GEORGIEVA et al., 2016

Tabela 2- Continuação

Nome científico (vulgar)	Desenho experimental	Intervenção	Pacientes	Resultados	Referência
<i>Myrtus communis</i> L. (Mirto)	Estudo randomizado, duplo cego controlado e grupo controle tratado com omeprazol. Duração de quatro semanas.	<b>Grupo A</b> (n:13): 1000 mg/ dia do extrato <b>Grupo B</b> (n:14): 20 mg/ dia de omeprazol <b>Grupo C</b> (n:15): 1000 mg/ dia do extrato + 20mg/ dia de omeprazol.	Adultos entre 18 a 60 anos com sintomas confirmados de DRGE.	Após o período avaliado a redução dos sintomas ocorreu nos três grupos, sendo maior no grupo A.	MOHAMMAD et al., 2016
**Rikkunshito®: <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (Alcaçuz), <i>Zingiber officinale</i> Rosco. (Gengibre), <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz. ("Baizhu"), <i>Ziziphus Ziziphus</i> Mill. (Jujuba), <i>Citrus x aurantium</i> L. (Laranja amarga), <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey. (Ginseng), <i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Makino (Couve-de-corvo). *	Estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo e medicamento de referência, duração de 8 semanas.  Estudo retrospectivo aberto comparativo, duração de 3 meses  Estudo prospectivo randomizado comparativo com inibidor de prótons, duração de 4 semanas	<b>Grupo A</b> (n: 64): Rikkunshito (7,5 g/ dia) <b>Grupo B</b> (n:61): Placebo (7,5 g/dia)  <b>Grupo A</b> (n: 29): Rikkunshito (0,3 g/ Kg/ dia) <b>Grupo B</b> (n: 16): citrato de mosaprida (0,5 mg/ Kg/ dia)  <b>Grupo A</b> (n:50): Rikkunshito (7,5 g/ dia) + rabeprazol (10 mg/dia) <b>Grupo B</b> (n:51): rabeprazol 20 mg/ dia	Adultos maiores de 20 anos diagnosticados com dispepsia funcional. (sintomas semelhantes a DRGE)  Crianças de menos de 1 ano de idade com sintomas de regurgitação  Adultos maiores de 20 anos com sintomas de DRGE.	O tratamento com Rikkunshito mostrou melhoras significativa aos sintomas após as oito semanas de estudo  Após três meses o grupo tratado com Rikkushito obteve uma redução de regurgitação e ganho de peso maior do que o grupo tratado com mosaprida (inibidor de 5-HT)  Ambos os grupos mostraram efeitos positivos para diminuição dos sintomas em pacientes com DRGE que não responderam ao tratamento com a dose padrão de rabeprazol (10 mg/dia)	TOMINAGA et al., 2018  OTAKE et al., 2015  TOMINAGA et al., 2015

n: Número de voluntários testados. \*\* **Rikkunshito**®: Fitoterápico japonês constituído da mistura das nove espécies vegetais discriminadas

A seguir, são abordados os principais resultados dos ensaios clínicos selecionados para a análise, com a avaliação das espécies vegetais utilizadas no tratamento da DRGE e/ ou de seus sintomas.

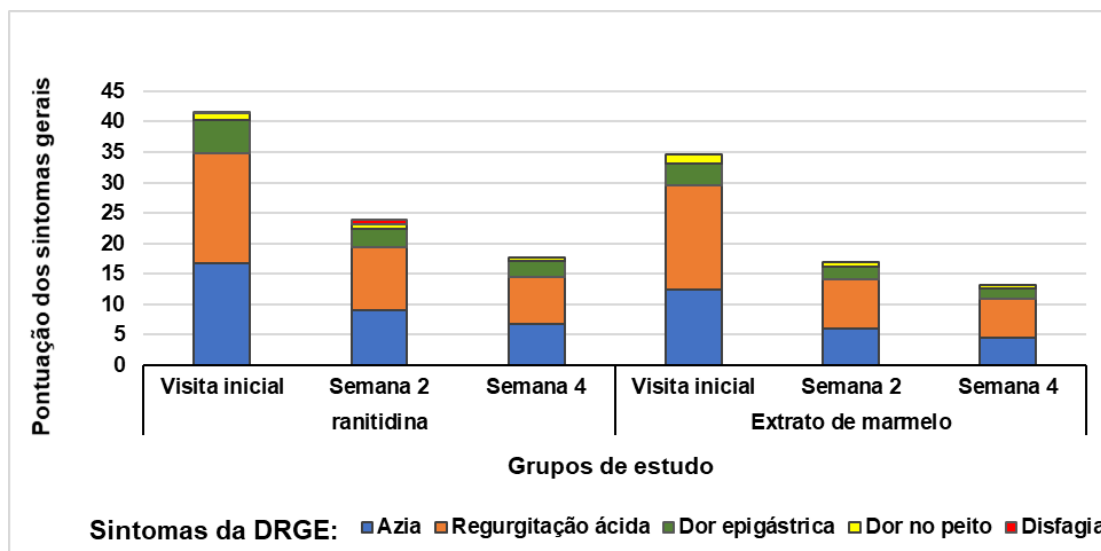
#### **4.5.1 Estudos clínicos realizados com *Cydonia oblonga* Mill. (Marmelo)**

Em estudo clínico randomizado aberto, foram avaliados os resultados dos tratamentos para a DRGE, administrados, em visitas, ao longo de quatro semanas, a mulheres grávidas, a partir do extrato aquoso da polpa do Marmelo, padronizado em termos de ácido gálico. O grupo controle foi tratado com doses de ranitidina de 150 mg, duas vezes ao dia, enquanto o grupo tratado com o extrato de marmelo recebeu 10 mg/ dia (SHAKERI et al., 2018). Os resultados foram medidos por pontuação, calculada conforme a severidade e frequência da ocorrência dos sintomas: azia, regurgitação ácida, dor epigástrica, dor no peito e disfagia.

Os sintomas citados foram avaliados, na segunda e na quarta semanas, conforme as pontuações obtidas, entre esses períodos, quanto menor a pontuação, mais efetivo se mostrou o tratamento (SHAKERI et al., 2018).

Após duas semanas do tratamento, a redução da pontuação referente aos sintomas gerais do grupo tratado com ranitidina (substância de referência), comparado a primeira administração, foi de aproximadamente 57,5 %. Esta representou maior redução do que aquela observada no grupo tratado com o extrato de Marmelo, que obteve uma redução de 49,0 %. Porém, após as quatro semanas, a redução da pontuação geral dos sintomas, nos dois grupos, em relação à primeira administração foi muito parecida e de, respectivamente, 42,6 % e 38,2 %, para os grupos tratados com ranitidina e com extrato de marmelo. Constatou-se, ainda, que o sintoma de regurgitação foi o que apresentou melhor resultado (SHAKERI et al., 2018).

As pontuações dos sintomas gerais obtidas, após a segunda e a quarta semana dos ensaios, para os dois grupos avaliados, estão apresentadas na **Figura 8**

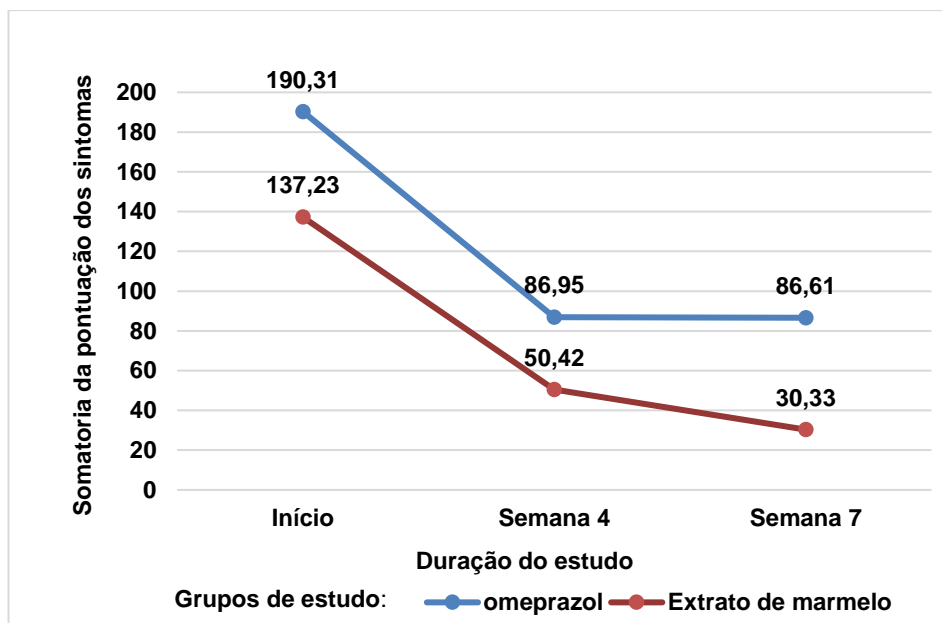


**Figura 8** - Gráfico comparativo das pontuações da evolução dos sintomas da DRGE, em grávidas, no ensaio clínico realizado por SHAKERY e colaboradores (2018), a partir de grupos tratados com ranitidina e com extrato de Marmelo [elaborado com base nos resultados de SHAKERI et al., 2018]

Outro ensaio clínico com *C. oblonga* foi realizado, por ZOHALINEZHAD e colaboradores (2015), em crianças com DRGE, para avaliar a eficácia do extrato aquoso do Marmelo, em comparação ao tratamento convencional com omeprazol. Este estudo teve oito semanas, com avaliação dos seguintes sintomas: episódios de soluço, irritabilidade, recusa de alimentação, dificuldade para engolir, náusea, dor no peito e regurgitação.

Nas quatro primeiras semanas, o grupo que utilizou o extrato de Marmelo obteve maior redução da pontuação geral (64 %) de sintomas em relação ao grupo tratado com o fármaco de referência (54 %). Entretanto, após a sétima semana, a taxa de redução foi, ainda, maior (78 %), igualmente, em relação ao controle (55 %).

Os principais resultados da comparação da pontuação dos sintomas dos dois grupos foram dispostos na **Figura 9**.



**Figura 9** - Gráfico comparativo das pontuações dos sintomas da DRGE, em crianças, no ensaio clínico de ZOHALINEZHAD e colaboradores (2015), obtidos a partir de dados iniciais, da quarta e última semanas de avaliação. [Elaborado com base nos resultados de ZOHALINEZHAD et al., 2015]

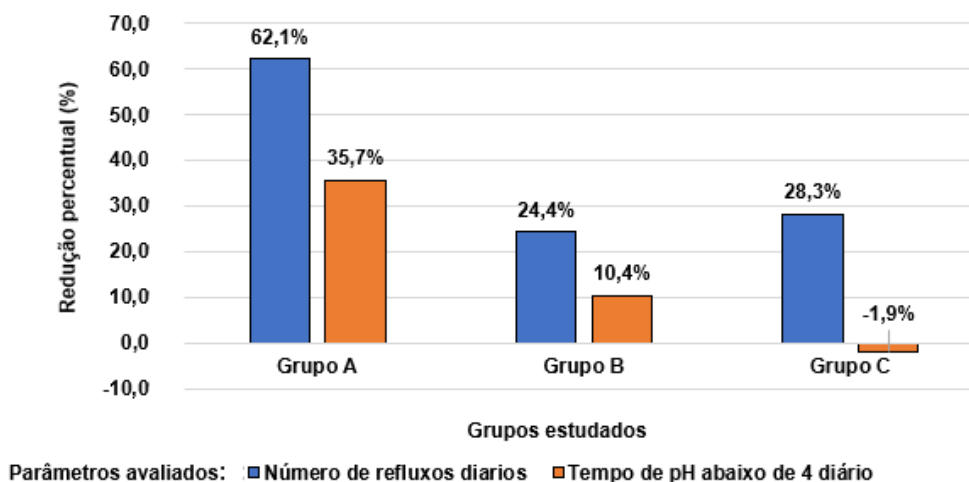
#### 4.5.2 Estudo clínico realizado com *Ceratonia siliqua* L.(Alfarroba)

O extrato aquoso de Alfarroba (*Ceratonia siliqua*) foi testado, em crianças menores de um ano, apresentando sintomas recorrentes de refluxo gástrico. Nos ensaios, foram avaliadas três concentrações da goma da espécie, administrada por via oral a três grupos distintos: grupo **A** (0,33g/100mL), grupo **B** (0,45g/ 100mL) e grupo **C** (0,45g/ 100mL), tendo sido solubilizada em leite frio aos dois primeiros e com leite quente, ao último grupo (GEORGIEVA et al., 2016). Nas diferentes doses, houve variação da ação e da composição em carboidratos, as galactamanas da Alfarroba.

Os pesquisadores avaliaram os sintomas do refluxo, tendo monitorado, por 24 horas, o pH esofágico e do ganho de peso das crianças.

Os resultados mostraram que um dos grupos (**A**), que ingeriu as galactomanas solubilizadas a frio, à menor das doses testadas (0,33 g/ 100mL), demonstrou a maior redução da frequência dos sintomas do refluxo, além de significativo impacto, na manutenção do pH esofágico.

As porcentagens de redução no número de refluxos diários e a medição do tempo com pH esofágico inferior a quatro, entre o início e final do estudo, foram mostrados na **Figura 10**.



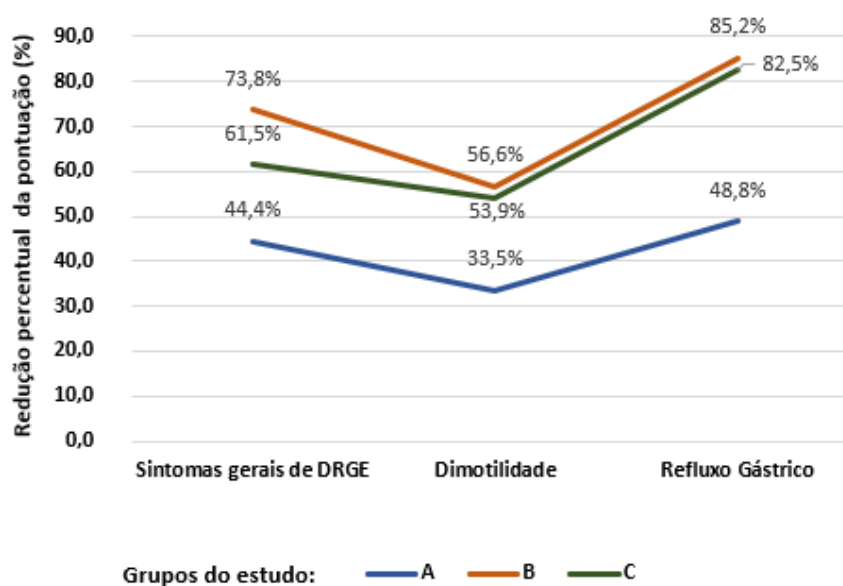
**Figura 10** - Gráfico da redução percentual diária do número de refluxos e do tempo de pH inferior a quatro, nos grupos A, B e C de crianças menores de um ano. [Concentrações de galactomanas da goma do Marmelo, solubilização: Grupos **A**: 0,33 g/ 100mL, a frio; **B**: 0,45 g/100mL, a frio; **C**: 0,45 g/ 100mL, a quente [Elaborado com base nos resultados de GEORGIEVA et al., 2016]

#### 4.5.3 Estudo **clínico** realizado com *Myrtus communis* L. (Mirtos)

O estudo clínico do extrato aquoso de Mirtos foi efetuado, em comparação ao fármaco de referência omeprazol, com auxílio de três grupos de participantes com DRGE, adultos entre 18 a 60. No estudo, foi estimado o impacto dos tratamentos, nos sintomas gerais da DRGE, além daqueles específicos de dismotilidade esofágica e quadros de refluxo gástrico. Para tanto foram atribuídos pontos para cada um dos três sintomas conforme sua frequência e intensidade, durante período de quatro semanas (MUHAMMAD et al., 2016).

O grupo **A** foi tratado, somente, com o extrato de *M. comunis* (1000 mg/ dia) e os grupos **B** e **C** foram tratados, respectivamente) com omeprazol (20mg/ dia) e com omeprazol associado ao extrato de *M. communis* (20mg/ dia e 1000 mg/ dia), respectivamente.

A variação da pontuação dos sintomas, obtidos para os três grupos, do início ao fim das quatro semanas foram dispostos, na **Figura 11**. Nela, pode-se observar que o grupo **A**, tratado com o extrato vegetal, apesar de ter apresentado reduções de, respectivamente, 44 %, 33,5 % e 48,8 %, respectivamente, para os sintomas gerais, de dismotilidade e quadros do refluxo gastroesofágico, pouco variou na pontuação geral em relação aos dois outros grupos tratados com o fármaco padrão isoladamente, ou em associação ao extrato, em concentração inferior ou idêntica àquela testada isoladamente, no referido grupo (**A**).



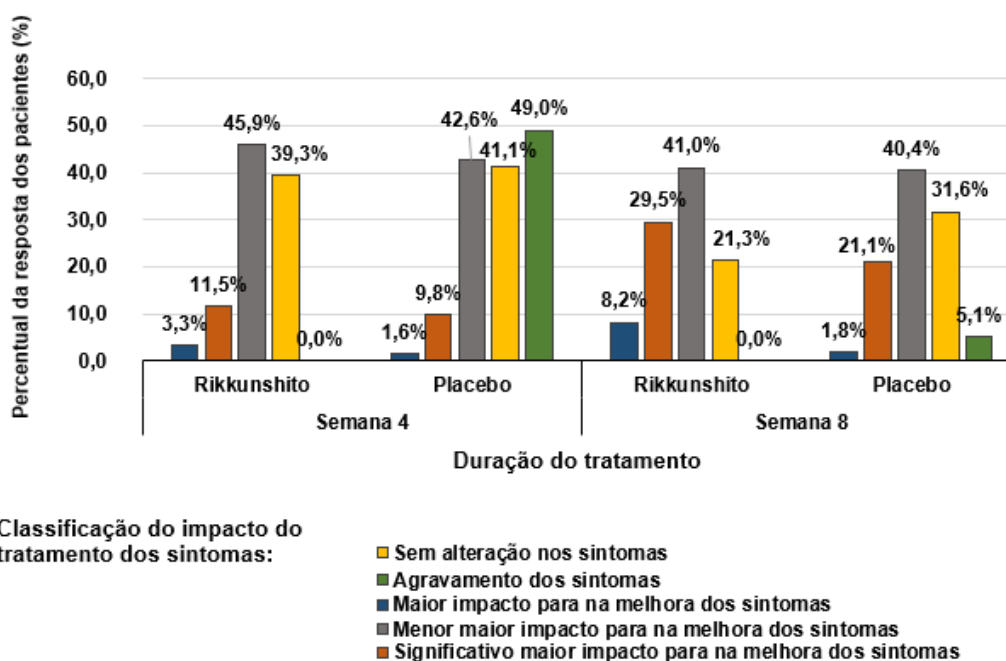
**Figura 11** - Gráfico da redução percentual dos sintomas gerais, da dismotilidade e do refluxo gástrico nos três grupos (A,B e C) tratados com Extrato de Marmelo em comparação ao omeprazol, desde o início ao final das quatro semanas de avaliação. [**A**: extrato Aquoso de *M. communis* (1000 mg/ dia; s grupos **B**: omeprazol (20mg/ dia) e **C** (omeprazol + extrato de *M. communis* (20mg/ dia e 1000 mg/ dia)], respectivamente. [Elaborado com base nos resultados de MOHAMMAD et al., 2016].

#### 4.5.4 Estudos **clínicos** realizados com o fitoterápico japonês Rikkunshito®

Em estudo clínico de TOMINAGA e colaboradores (2017), foi avaliada a eficácia do fitoterápico japonês Rikkunshito®, em relação ao placebo, em pacientes adultos diagnosticados com dispepsia funcional sem infecção por *Helicobacter*

*pylori*, que apresentaram quadros de dores e desconfortos estomacais crônicos, aumento da acidez gástrica e refluxos, com ou sem úlceras gástricas, sintomas parecidos àqueles dos pacientes com DRGE.

O estudo teve a duração de oito semanas. Os resultados, para cada grupo de participantes, foram separados em cinco níveis de acordo com a intensidade do impacto na melhora dos sintomas, desde a melhora até o agravamento da sintomatologia (**Figura 12**). O fitoterápico apresentou impacto favorável no tratamento. Aproximadamente, oito e dois décimos por cento dos pacientes obteve melhora em relação ao placebo, não tendo havido piora no quadro de nenhum deles. Ao final das quatro primeiras semanas, constatou-se que os resultados obtidos foram parecidos ao placebo, em relação aos níveis de impacto “melhora significativa dos sintomas” e “menor impacto”. Entretanto, após a oitava semana, o fitoterápico apresentou maior porcentagem de melhora (29,5 %), em relação ao placebo (21,1 %) e o percentual de maior impacto (8,2 %), em relação ao placebo (1,8 %), igualmente, aumentou.



**Figura 12** - Gráfico da porcentagem de resposta dos pacientes, em relação ao impacto do tratamento como fitoterápico japonês Rikkunshito®, em relação ao placebo, constatada entre a quarta e oitava semanas do tratamento [Elaborado com base no ensaio clínico de TOMINAGA et al., 2017].

Em outro ensaio clínico com o produto, OTAKE e colaboradores (2015) avaliaram a eficácia frente a grupo de crianças menores de um ano, com sintomas de refluxo gastrointestinal, em relação ao grupo controle tratado com mosaprida, fármaco regulador de motilidade gástrica agonista seletivo do receptor de serotonina. No período de três meses, foi medida a frequência de episódios de regurgitação e ganho de peso. A partir do segundo mês, o grupo tratado com Rikkunshito® não apresentou episódios de regurgitação diferentemente do grupo tratado como fármaco de referência, que apresentou em média, pelo menos, um episódio diário de regurgitação, ao longo do ensaio. Em relação à pontuação de ganho de peso, os pacientes tratados com o fitoterápico tiveram-na superior ao controle, evidenciando impacto significativo, neste quesito, em contraste com o observado no grupo tratado com mesoprida, cuja perda de peso foi crescente e constante ao longo do ensaio.

No ensaio clínico efetuado por KAZUNARI e colaboradores (2015), a eficácia de Rikkunshito® foi testada em grupo de pacientes adultos com mais de vinte anos e apresentando os sintomas da DRGE. O teste foi realizado em comparação ao grupo controle tratado com rabeprazol, inibidor da bomba de prótons. Os sintomas foram monitorados, por quatro semanas, e ambos os grupos apresentaram redução significativa dos sintomas e resultados muito semelhantes, com 68,2 % e 68,4 % de redução da pontuação geral de sintomas, ao final do ensaio, respectivamente, para os grupos tratados com o fitoterápico e o rabeprazol.

## **5 DISCUSSÃO**

A análise da literatura científica consultada, com relação à indexação dos artigos, pelos temas e subtemas abordados pelo trabalho, de 1980 a 2020, abrange um período de tempo considerável, permitindo traçar um perfil das pesquisas sobre o tema ou subtemas relacionados. Pelos resultados das buscas realizadas às principais bases de dados, foi possível avaliar a tendência das pesquisas, no que se refere ao menor ou maior interesse, acerca do assunto. Neste quesito, constatou-se que pesquisas indexadas, genericamente, pelo nome da doença do refluxo gastroesofágico tiveram significativo aumento, desde 1980, com tendência à estabilização nos últimos cinco anos. E, pelo número e conteúdo dos trabalhos encontrados nas bases de dados, este resultado está de acordo com o bom nível

de conhecimento geral, do ponto de vista médico, que existe sobre a doença. O que se confirma, inclusive, pela maior frequência de ocorrência de artigos nas bases da Área Médica.

Em relação à principal temática, deste trabalho, verificou-se o aumento do interesse pelas pesquisas relacionadas às plantas medicinais no tratamento da DRGE ou de seus sintomas, desde a década de oitenta até os dias atuais, o que confirma a importância da busca por opções terapêuticas mais brandas que, a princípio causem menos efeitos indesejáveis do que o observado com o uso da Farmacoterapia, usualmente, aplicada nos pacientes com DRGE. A multidisciplinaridade envolvida ao se tratar de plantas medicinais foi confirmada, pelos resultados das buscas, em que a base de dados *SciFinder*<sup>®</sup>, que abrange as áreas química e farmacológica, foi aquela com maior frequência de artigos indexados pela terminologia referente a esta pesquisa.

Entretanto, observou-se reduzido número de ensaios clínicos com plantas medicinais para avaliação de sua ação, na DRGE, caracterizando o estado atual do tratamento com base em medicamentos sintéticos, apesar de seus efeitos adversos variados.

As plantas medicinais mostram-se promissoras frente aos problemas da Farmacoterapia atual, entretanto, esforço concentrado é necessário para que as pesquisas seja melhor direcionadas e abranjam números amostrais maiores. O uso do fitoterápico *Rikkunshito*<sup>®</sup>, apesar de ser constituído de mistura de nove plantas medicinais, com maior potencial de risco à saúde dos pacientes, é consagrado no Japão, abrindo caminho para o uso racional, em nível mundial, das plantas medicinais, no tratamento de sintomas comuns à DRGE.

Muitos estudos com plantas medicinais não foram indexados, propriamente, pelos termos relativos à doença, mas de acordo com um ou mais de seus sintomas, por isto, na pesquisa de plantas usadas, pela população, para o tratamento da DRGE, encontraram-se, sobretudo, trabalhos de revisão abordando a sintomatologia genérica gastroesofágica. Os artigos selecionados abrangeram diversos países, a partir dos quais pôde-se estabelecer uma lista de dezenove espécies mais citadas. Coincidentemente, algumas destas foram abrangidas pelos ensaios clínicos selecionados para o trabalho. Desta forma, com base na

Etnobotânica, é importante que se realizem estudos clínicos com estas espécies, que se mostram promissoras, uma vez que são consagradas pelo uso Tradicional. Ensaio clínico, melhor direcionado e planejado, para a obtenção de respostas desejadas, elucidando aspectos referentes a mecanismo de ação, posologia, segurança de uso, entre outros, para o tratamento da DRGE, poderão trazer base mais sólida ao uso destas espécies, permitindo que a gama de fitoterápicos disponibilizados, em maior escala, à população com reduzido acesso à medicação e à Medicina básica, possa ser contemplada.

No Brasil, com o incentivo dado pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (2018), incentivando o seu uso, poderá ser seguido o exemplo do fitoterápico Rikkunshito<sup>®</sup>, com a elaboração de formulações à base das plantas medicinais mais citadas nos artigos de revisão selecionados, como: *Aloe vera* (L.) Burm. (Babosa), *Calendula officinalis* L. (Calêndula), *Curcuma longa* L. (Açafrão da terra), *Matricaria chamomilla* L. (Camomila), *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (Espinheira-santa), *Melissa officinalis* L. (Erva-cidreira) e *Mentha x piperita* L. (Hortelã-pimenta).

Parte destas espécies é encontrada no mundo todo, segundo a pesquisa bibliográfica realizada, além de estar na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (Rennisus), daquelas com registro no país e daquelas distribuídas pelo SUS (BRASIL<sup>4</sup>, 2020). Resta o estabelecimento de estudos que permitam desenvolver misturas adequadas daquelas amplamente cultivadas, em território nacional, e que sejam desenvolvidas para o tratamento específico da sintomatologia da DRGE, considerando os altos índices da doença, no Brasil.

Os estudos clínicos analisados, neste trabalho, foram realizados com algumas das espécies mais citadas nas revisões bibliográficas, e seus resultados confirmaram o potencial das plantas medicinais, para o tratamento dos sintomas da DRGE. As plantas e o fitoterápico Rikkunshito<sup>®</sup>, avaliados nestes estudos, mostraram ser relevantes e com resultados promissores comparados à eficácia dos fármacos de referências, porém, não foi avaliada, em nenhum deles, a possível incompatibilidade na utilização de diversas espécies em um fitoterápico e os impactos, disto, no tratamento.

Os estudos foram realizados em grupos diversos, além de adultos, alguns estudos tiveram como pacientes gestantes e crianças, que são grupos muito acometidos pela doença do refluxo.

No tocante aos ensaios clínicos relacionados ao tema do presente trabalho, identificaram-se limitações, em relação ao desenho experimental, como a realização de estudos sem avaliação de concentrações diferentes dos extratos das espécies vegetais e/ou dos fitoterápicos, duração adequada, com maior tempo de acompanhamento, visando simular o tratamento crônico da DRGE, avaliação de: efeitos adversos, potencial alergênico e incompatibilidades relativos às espécies vegetais e de suas misturas.

Reforça-se que, segundo a revisão realizada, pôde-se constatar que, o arsenal de plantas medicinais, para o tratamento da DRGE e/ou seus sintomas é grande, devendo ser mais bem estudado e explorado, uma vez que as espécies são utilizadas pela população do Brasil e do mundo.

## **6 CONCLUSÕES**

A análise da literatura científica permitiu constatar o interesse crescente das pesquisas científicas, com relação à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), desde a década de oitenta, o que reflete no nível significativo de conhecimento apresentado sobre sua Fisiopatologia e Farmacoterapia. Igualmente, com relação ao uso de plantas empregadas, no seu tratamento, houve aumento das pesquisas científicas, entretanto, os ensaios clínicos, ainda, são em número reduzido, restando muito a ser estudado.

Apesar de limitações, no desenho experimental dos ensaios clínicos selecionados para o trabalho, os resultados, em geral confirmaram a eficácia das plantas medicinais estudadas, em relação aos fármacos, comumente, empregados no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), sendo promissoras.

Os estudos clínicos e Etnobotânicos comprovaram os benefícios do uso das plantas medicinais e o potencial para sua utilização, não somente, concomitante, à terapia medicamentosa, mas também, como forma alternativa de tratamento da doença do refluxo gastroesofágico.

Em relação aos ensaios com placebos, tanto em estudo in vivo quanto nos estudos clínicos, comprovando os benefícios das plantas medicinais e o potencial

para sua utilização, não apenas concomitantes a terapia medicamentosa padrão, mas também como uma nova alternativa para o tratamento da DRGE.

Dependendo da gravidade dos sintomas, o uso da Farmacoterapia convencional ou de intervenção cirúrgica, ainda são as principais vias de abordagem da doença.

O uso popular de várias plantas medicinais, no tratamento de sintomas comuns à DRGE e a outras doenças, no Brasil e no mundo, é indicativo importante para sua inclusão na terapêutica da doença, por serem consagradas pela Medicina Tradicional, devendo ser mais bem estudadas, em relação à aplicação, em específico, na doença do refluxo gastroesofágico.

## 7. BIBLIOGRAFIA

ASNAASHARI, S.; DASTMALCHI, S.; JAVADZADEH, Y.; Gastroprotective effects of herbal medicines (roots). **International Journal of Food Properties**, v.21, n.1, p. 901–919, 2018.

ASHRAF, U. M.; GULZAR, M.; HUSSAIN, M. A.; BUKHARI, N.A. Cydonia oblonga M., A medicinal plant rich in phytonutrients for pharmaceuticals. *Frontiers in Pharmacology Journal*, v.7, p.163, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos fitoterápicos**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos>. Acesso em: 20 06 2020.

BRASIL<sup>1</sup>. Portaria n.2.960 de 9 de dezembro de 2008. **Aprova o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos**. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.p., 23 dez. 2009. Seção 1, p.110.

BRASIL<sup>2</sup>. Portaria n.702 de 21 de março de 2018. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.p., 22 mar 2018. Seção 1, p.74.

BRASIL<sup>3</sup> INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), **Produção Agrícola - Lavoura Permanente**. Disponível em <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pesquisa/15/0>. Acessado em 02 06 2020.

BRASIL<sup>4</sup> MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS – Rénisus, 2014**. Disponível em: <http://saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-mediciniais-e-fitoterapicos-ppnmpf/politica-e-programa-nacional-de-plantas-mediciniais-e-fitoterapicos/plantas-mediciniais-de-interesse-ao-sus-renisus>. Acesso em 29 06 2020.

BRASIL, BIBLIOTECA Virtual em Saúde. **Descritores em Ciências da Saúde**.. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>. Acesso em 05 01 2020.

COPSTEAD, L. E. C. K.; Banasik J. L. **Study Guide for Pathophysiology**. N 5, p. 239-240, 2013.

DE LIMA, A.P.V.; NETO FILHO, M. D. A. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 5, n. 3, p.45-49, 2014.

DENT, J.; EL-SERAG, H.B.; SWEET, S.; WINCHESTER, C.C. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. **British Medical Journal**, v. 63, n. 6, p. 871-880, 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION<sup>1</sup>. Medicine pregnancy and lactation labeling Rule (PLLR). Disponível em: <https://www.fda.gov/media/100406/download>. Acesso em: 25/05/2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION<sup>2</sup>. **Medication Guides Data**. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/100406/download>. Acesso em: 25 05 2020

- GEORGIEVA, M.; MANIOS, Y., RASHEVA, N., PANCHEVA, R., DIMITROVA, E.; SCHAAFSSMA, A. Effects of carob-bean gum thickened formulas on infants' reflux and tolerance indices. **World Journal of Clinical Pediatrics**, v.5, n.1, p.118-127, 2016
- GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Editor: Laurence L. Brunton, John S. Lazo. Keith L. Parker; Porto Alegre, AMGH, 11. ed, p. 869-81, 2010
- HAGAR, H., **Mecanismo de ação dos inibidores de bomba de hidrogênio e antagonistas de receptores H2**. [Ilustração 3]. Disponível em: <https://slideplayer.com/slide/7713580/>. Acesso em: 26 06 2020.
- HENRY, M.A.C.A. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 27, n. 3, p. 210-215, 2014.
- HERBELLA, F.A.; PATTI, M.G. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 30, p. 37453749, 2010.
- JABRI, M.A., MARZOUKI, L., SEBAI, H. Ethnobotanical, phytochemical and therapeutic effects of *Myrtus communis* L. berries seeds on gastrointestinal tract diseases: a review. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v.125, n.5, p.390-396, 2018.
- JAI MOO, S.; NAYOUNG, K. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v.19, n. 1, p. 25-35, 2013.
- KONDO, T.; OSHIMA, T.; TOMITA, T.; FUKUI, H.; WATARI, J.; OKADA, H.; KIKUCHI S.; SASAKO, M.; MATSUMOTO, T.; KNOWLES, C.H.; MIWA, H. Prostaglandin E(2) mediates acid-induced heartburn in healthy volunteers. **American Journal of physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 304, n. 6, p. 568–573, 2013.
- LAMBERT, A.A.; LAM, J.O.; PAIK, J.J.; UGARTE-GIL, C.; DRUMMOND, M.B.; CROWELL, T.A. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis, **PLoS One**, v. 10, n. 6, 2015.
- LEGUA, P.; SERRANO, M.; MELGAREJO, P.; VALERO, D.; MARTINEZ, J. J. Quality parameters, biocompounds and antioxidant activity in fruits of nine quince (*Cydonia oblonga* Miller) accessions. **Scientia Horticulturae**, v. 154, p. 61-65, 2013.
- NAEIMI, M., GORJI, N.; MEMARIANI, Z.; MOEINI, R., KAMALINEJAD, K., KOLANGI F. Gastroprotective herbs for headache management in Persian medicine: A comprehensive review. **Journal of Integrative Medicine**, v.18, n.1, p.1-13.
- MARMITT, D.J.; BITENCOURT, S.; SILVA, A.C., REMPEL, C., INÊS M.G. The healing properties of medicinal plants used in the Brazilian public health system: a systematic review, **Journal of Wound Care**, v.27, n. 6, p4-13, 2018.
- MIWA, H.; KONDO, T.; OSHIMA, T. Gastroesophageal reflux disease-related and functional heartburn: pathophysiology and treatment. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 32, p.344–352, 2016.
- MENESES, M.A.; HERBELLA, F.A.M. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. **World Journal of Surgery**, v. 41, p. 1666-1671, 2017.
- MENEZES, P.M.N.; PIO, I.D.S.L., LAVOR, A. L., DAMASCENO, C.M.D., SILVA, F.S.; MAIA, G.L.A. Traditional knowledge and uses of medicinal plants by the inhabitants of the islands of the São Francisco river, Brazil and preliminary analysis of *Rhaphiodon echinus* (Lamiaceae). **Brazilian Journal of Biology**, v.79, n.1, p8.7-99, 2018.
- MOHAMMAD, E., ZOHALINEZHAD, M.D, 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, p23-29, 2016.
- MORAES-FILHO, J.P.P. Doença do refluxo gastroesofágico de difícil tratamento. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 69, n. edição especial, p. 41-46, 2012.
- MORAES-FILHO, J.P.P.; NAVARRO-RODRIGUES, T.; BARBUTI, R.; EISIG, J.; CHINZON, D.; BERNARDO, W. The Brazilian DRGE consensus group. Guidelines for the diagnosis and management of DRGE: An evident-based consensus. **Arquivos de Gastroenterologia**. v. 47, n. 2, p. 99-115, 2010.
- NESS-JENSEN, E.; HVEEM, K.; EI-SERAG, H.; LAGERGREN, J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology Journal**, v. 14, n. 3, p.175-182, 2016.

OSHIMA, T.; KOSEKI, J.; CHEN, X.; MATSUMOTO, T.; MIWA, H. Acid modulates the squamous epithelial barrier function by modulating the localization of claudins in the superficial layers. **Laboratory Investigation Journal**, v. 92, n. 11, p. 22–31, 2012.

OSHIMA, T.; WU L.; SHAN, J.; SEI, H.; TOMITA, T.; OHDA, Y.; FUKUI, H.; WATARI, J.; MIWA, H. PAR-2 activation enhances weak acid induced ATP release through TRPV1 and ASIC sensitization in human esophageal epithelial cells. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 309, n.8, p. 695–702, 2015.

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

PATTI, M.G. An evidence-based approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease. **Journal of the American Medical Association**, v. 151, n. 1, p. 73-78, 2016.

PITTELLI ,P. Doença do refluxo gastroesofágico. Hérnia de hiato [Ilustração 1]. Disponível em: <http://www.drpaulopittelli.com.br/doencas-e-tratamentos/doenca-do-refluxo-gastroesofagico/>. Acesso em: 25 06 2020.

POTTER, D.; ERIKSSON, T.; EVANS, R. C.; SMEDMARK, J. E. E.; MORGAN, D. R.; KERR, M.; ROBERTSON, K. R.; ARSENAUT, M.; DICKISON, T. A.; CAMPBELL, C. S. Phylogeny and classification of Rosaceae. **Plant Systematics and Evolution Journal**. V. 266, p. 5–43, 2007.

RAMBHAI, P.A., SISODIA, S.S. Indian Medicinal Plants For Treatment of Ulcer: Systematic Review. **Journal of Pharmaceutical and Biosciences**, v.6, n.6, p.38-44, 2018

SARTIN, J. Classes de hérnias hiatais. [Ilustração 36-32]. Disponível em: <https://basicmedicalkey.com/gastrointestinal-disorders-6/>. Acesso em: 25 06 2020

SHAKERI, A.; MOHAMMAD, H. H.; MAHDIEH, M. M.; FATEMEH, A.; SOODABEH, B.; FATEMEH, N. A comparative study of ranitidine and quince (*Cydonia oblonga* mill) sauce on gastroesophageal reflux disease (DRGE) in pregnancy: a randomised, open-label, active-controlled clinical trial. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**. V. 38, n. 7, p. 899-905, 2018.

STEFANIDIS, D.; HOPE, W.W.; KOHN, G.P.; REARDON, P.R.; RICHARDSON, W.S.; FANELLI, R.D. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgical Endoscopy Journal*, v. 24, n.11, p. 2647-2669, 2010.

TANGJITMAN, K.; WONGSAWAD, C.; KAMWONG, K., SUKKHO, T., TRISONTHI, T., Ethnomedicinal plants used for digestive system disorders by the Karen of northern Thailand. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**. v.11, p.27-38, 2016.

TARIQ, A., MUSSARAT S., MUHAMMAD A., ALLAH., E.F.A, HASHEM, A., ALQARAWI, A.A.A.,

THOMSON, A.B.; SAUVE, M.D.; KASSAM, N.; MITAKAHARA. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World Journal of Gastroenterology*, v.16, n.19, p.2323-2330, 2010.

TOMINAGA, K., IWAKIRI, R.; FUJIMOTO, K.; FUJIWARA, Y.; TANAKA, M.; SHIMOYAMA, Y.; UMEGAKI, G.; HIGUCHI, K.; KUSANO, M.; ARAKAWA, T. Rikkunshito improves symptoms in PPI-refractory GERD patients: a prospective, randomized, multicenter trial in Japan. **Journal of Gastroenterol**, v.47, n.5, p.284–292, 2015.

TOMINAGA, K., SAKATA, Y., KUSUNOKI, H., ODAKA, T., SAKURAI, K., KAWAMURA, O., NAGAHARA, A., TAKEUCHI, T., FUJIKAWA, Y., OSHIMA, T., KATO, M., FURUTA, T., MURAKAMI, K., CHIBA, T., MIWA, H., KINOSHITA, Y., HIGUCHI, K., KUSANO, M., IWAKIRI, R., ARAKAWA, T. Rikkunshito simultaneously improves dyspepsia correlated with anxiety in patients with functional dyspepsia: A randomized clinical trial (the DREAM study). **Neurogastroenterology & Motility Journal**, v.30, n.7, p1331-1345, 2018

ULLAH R. Ethnomedicinal Evaluation of Medicinal Plants Used against Gastrointestinal Complaints. **Biomed Research International Journal**. v.15. p.457-474, 2015.

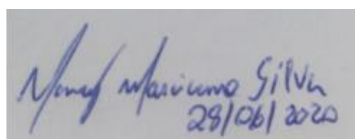
WANG, S.; MBUNI, Y.M.; MWANGI, B.N.; MBARI, N. J.; MUSILI, P.M.; WALTER, N.O.; HU, G., ZHOU, Y.; WANG, Q. Medicinal Plants and Their Traditional Uses in Local Communities around Cherangani Hills, Western Kenya. **The Plants Journal**. v.9, n.1, p.331-347, 2020.

YAMASAKI, T.; HEMOND, C.; EISA, M.; GANOCY, S.; FASS, R. The changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease: Are patients getting younger? **Journal of Neurogastroenterology Motility**, v. 24, n. 4, p. 559-569, 2018.

YANG, X.J.; JIANG, H.M.; HOU, X.H.; SONG, J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 14, p. 4302-4309, 2015.

ZOHALINEZHAD, M. E.; IMANIEH, M. H.; SAMANI, S. M.; MOHAGHEGHZADEH A.; DEGHANI, S. M.; HAGHIGHAT, M.; SALEHI, A.; FARIDI, P.; AKBARZADEH, A. R. 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, p. 268-276, 2015.

ZHU, B., ZAYED, M.Z.; ZHAO, J.; LI, S. Functional polysaccharides of carob fruit: a review. **Chinese Medical Journal**. v. 14, p. 40, 2019.



Maria Carolina Silva  
29/06/2020

---

Data e assinatura do aluno



26/06/20 Dominique CH Fischer

---

Data e assinatura da orientadora