

Doença do refluxo gastroesofágico

Gastroesophageal reflux disease

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Jonh Eisenhoer Batista Alacrino Filho¹, Ana Carolina de Alvarez Pereira¹, Ana Clara Vanini de Carvalho¹, André Bastos Medina¹, Felipe Guedes Peixoto¹, Fernando Fernandes Figueira¹, Guilherme Curvelo Bernardes Silva¹, João Pedro Carvalho Neves¹, Ytalo Goulart de Souza Vale¹, Adriana Rodrigues Ferraz¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever as características da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), a fim de diagnosticar e tratar os pacientes portadores dessa enfermidade. **Revisão bibliográfica:** A DRGE é definida como o refluxo anormal do conteúdo gástrico para o esôfago, causando lesão da mucosa esofágica e/ou sintomas de refluxo. A sintomatologia é bastante variável, subdividida em sintomas típicos e atípicos, mas destacam-se clinicamente os sintomas típicos de pirose e regurgitação. Em relação à fisiopatologia, a DRGE é caracterizada por ser uma doença multifatorial e associada a diversos fatores de risco. A complicação mais importante é o esôfago de Barrett. **Considerações finais:** A DRGE constitui a principal enfermidade presente nos ambulatórios de gastroenterologia. É diagnosticada através de manifestações clínicas, no entanto, alguns exames também podem auxiliar no diagnóstico: endoscopia digestiva alta (EDA), pH esofágico de 24 horas e impedância da mucosa esofágica. Por se tratar de uma doença multifatorial, seu manejo está voltado para modificações nos hábitos de vida, tratamento farmacológico e, em alguns casos, intervenções mais invasivas. Com isso, é de suma importância o conhecimento acerca da DRGE para que o profissional, ao se deparar com a doença, realize o correto manejo, evitando complicações e piores desfechos.

Palavras-chave: Refluxo Gastroesofágico, Gastroenterologia, Pirose.

ABSTRACT

Objective: To describe the characteristics of gastroesophageal reflux disease (GERD) in order to diagnose and treat patients with this disease. **Literature review:** GERD is defined as the abnormal reflux of gastric contents into the esophagus, causing damage to the esophageal mucosa and/or reflux symptoms. The symptomatology is quite variable, subdivided into typical and atypical symptoms, but clinically the typical symptoms of heartburn and regurgitation stand out. Regarding pathophysiology, GERD is characterized as a multifactorial disease associated with several risk factors. The most important complication is Barrett's esophagus. **Final considerations:** GERD is the main disease present in gastroenterology outpatient clinics. It is diagnosed through clinical manifestations, however, some tests can also help in the diagnosis: upper digestive endoscopy (UGE), 24-hour esophageal pH and esophageal mucosal impedance. Because it is a multifactorial disease, its management is focused on changes in lifestyle, pharmacological treatment and, in some cases, more invasive interventions. Therefore, knowledge about GERD is of paramount importance so that professionals, when faced with the disease, carry out the correct management, avoiding complications and worse outcomes.

Keywords: Gastroesophageal reflux, Gastroenterology, Heartburn.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Rio de Janeiro – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Describir las características de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con el fin de diagnosticar y tratar a los pacientes con esta enfermedad. **Revisión de la literatura:** la ERGE se define como el reflujo anormal de contenido gástrico hacia el esófago, que causa daño a la mucosa esofágica y/o síntomas de reflujo. La sintomatología es bastante variable, subdividiéndose en síntomas típicos y atípicos, pero clínicamente destacan los síntomas típicos de pirosis y regurgitación. En cuanto a la fisiopatología, la ERGE se caracteriza por ser una enfermedad multifactorial asociada a varios factores de riesgo. La complicación más importante es el esófago de Barrett. **Consideraciones finales:** La ERGE es la principal enfermedad presente en las consultas externas de gastroenterología. Se diagnostica a través de manifestaciones clínicas, sin embargo, algunas pruebas también pueden ayudar en el diagnóstico: endoscopia digestiva alta (EGE), pH esofágico de 24 horas e impedancia de la mucosa esofágica. Por ser una enfermedad multifactorial, su manejo se centra en cambios en el estilo de vida, tratamiento farmacológico y, en algunos casos, intervenciones más invasivas. Por tanto, el conocimiento sobre la ERGE es de suma importancia para que los profesionales, ante la enfermedad, realicen un correcto manejo, evitando complicaciones y peores desenlaces.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico, Gastroenterología, Pirosis.

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma enfermidade comum do trato gastrointestinal (TGI) e que afeta principalmente o esôfago. A DRGE ainda pode ser dividida em doença do refluxo gastroesofágico não erosiva (DRGE - NE) e esofagite erosiva (EE). Sabe-se que a DRGE é uma condição altamente prevalente, estudos revelam que, a carga global varia de 8 a 33% de indivíduos que são acometidos pela doença. Devido à sua prevalência, a DRGE tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e nos custos de saúde (CHENG J, OUWEHAND AC, 2020; CHENG Y, et al., 2020; JUNG DH, et al., 2021).

A DRGE é uma condição crônica recidivante que ocorre quando o conteúdo gastroduodenal (ácido clorídrico, pepsina, enzimas pancreáticas e sais biliares) retorna para o esôfago, induzindo aos sintomas incômodos e/ou complicações nos pacientes. A fisiopatologia ocorre pela associação de diversos fatores. Além do mais, existem diversos fatores de risco para DRGE, tais como: fatores dietéticos, obesidade, tabagismo, alcoolismo, sexo feminino, baixo nível de escolaridade, uso de AINES e também distúrbios psicossociais (PAN J, et al., 2018; NIRWAN JS, et al., 2020; HE M, et al., 2022).

Embora a DRGE não seja fatal, seus sintomas impactam na queda da qualidade de vida dos indivíduos. A clínica da DRGE é bem variada, sendo caracterizada por sintomas típicos e atípicos, sendo esses últimos divididos em esofágicos e extraesofágicos. Dependendo da gravidade da doença, do número de recaídas e da resposta ao tratamento, observa-se à presença de algumas complicações, dentre as quais destacamos: sangramentos, ulcerações, estenose esofágica, esôfago de Barrett e câncer de esôfago (BARBERIO B, et al., 2023; CHENG Y, et al., 2020).

O diagnóstico de DRGE se dá basicamente a partir da manifestação dos sintomas típicos da doença, impactando diretamente na qualidade de vida do paciente. Podemos utilizar alguns exames complementares a fim de diferenciar os subtipos da doença, observar a resposta terapêutica e também avaliar a sensibilidade do indivíduo a exposição ácida (ZHANG M, et al., 2019).

O manejo de DRGE pode englobar tratamento farmacológico, medidas comportamentais, tratamentos endoscópicos e também cirúrgicos. A primeira linha farmacológica para DRGE consiste na utilização de inibidores de bomba de prótons (IBP's). Ademais, também podemos orientar os pacientes quanto mudanças no estilo de vida e medidas comportamentais. Além disso, caso os pacientes sejam refratários ao uso de IBP's, existem alguns procedimentos endoscópicos e cirúrgicos a serem utilizados (BARBERIO B, et al., 2023; NIRWAN JS, et al., 2020; YEH JH, et al., 2022; GONG EJ, et al., 2022).

O presente artigo teve como objetivo estudar, por meio da análise da produção científica atual sobre o tema, as principais características da DRGE, a fim de diagnosticar e tratar corretamente tal enfermidade.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A DRGE é definida como refluxo anormal de conteúdo duodenogástrico para o esôfago, causando sintomas incômodos de refluxo e/ou lesões na mucosa esofágica, responsáveis por impactar de forma negativa na qualidade de vida dos pacientes. Sabe-se que ela pode ser subdividida em DRGE - NE e EE. A DRGE - NE é caracterizada pela presença dos sintomas típicos da DRGE sem a presença de lesões inflamatórias erosivas visíveis na endoscopia digestiva alta (EDA). Já a EE é caracterizada por lesões erosivas na mucosa esofágica visualizadas através da EDA. A primeira corresponde a cerca de 70% dos casos da doença, enquanto a segunda corresponde a 30% (PAN J, et al., 2018; CHENG Y, et al., 2020; KANG SJ, et al., 2022).

Além de afetar negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde de um indivíduo, a DRGE também demonstrou ter um fardo econômico e social significativo. Estudos relatam que, as implicações de recursos da DRGE são de aproximadamente 760 milhões de euros/ano no Reino Unido, enquanto nos EUA o custo dos cuidados de saúde e a perda de produtividade devido à DRGE são um valor estimado em 24 bilhões de dólares/ano. No geral, essas estatísticas destacam a necessidade dessa condição receber mais atenção global (NIRWAN JS, et al., 2020).

É a enfermidade mais prevalente nos ambulatórios de gastroenterologia, sendo responsável pelo acometimento estimado de 1,03 bilhão de pessoas em todo globo terrestre. Nos EUA, afeta cerca de 20% da população semanalmente, sendo uma importante condição de saúde nesse país e também no continente europeu. Já no continente asiático, essa porcentagem varia de 2,5 a 7,8% semanalmente. Com isso, esses dados confirmam variações substanciais na prevalência conjunta da DRGE entre diferentes regiões e países (NIRWAN JS, et al., 2020; CHENG Y, et al., 2020).

Fisiopatologia e fatores de risco

A DRGE é uma doença multifatorial que ocorre quando há uma exposição contínua do esôfago ao refluxato (ácido clorídrico, pepsina, enzimas pancreáticas e sais biliares) – conteúdo que retorna do estômago. Quando essa exposição excede a tolerância – que varia de indivíduo para indivíduo, temos a presença de sintomas e/ou alterações macroscópicas e que consequentemente levam a DRGE (CHENG J, OUWEHAND AC, 2020). A invasão do conteúdo estomacal e a disfunção da barreira antirrefluxo esofágica são os principais fatores relacionados a patogênese da DRGE. A primeira é causada principalmente pela formação de bolsas de ácido gástrico e esvaziamento gástrico lentificado, levando a uma exposição cada vez maior de ácido na mucosa esofágica, devido a essa depuração ineficiente. Já o último é causado principalmente pela disfunção do esfíncter esofágico inferior (EEI), que se torna hipotenso. Em virtude dessa queda de pressão no esfíncter, a frequência de relaxamento transitória aumenta, contribuindo ainda mais para essa exposição contínua (ZHANG M, et al., 2021).

Além dessa característica multifatorial, foi observado que a doença do refluxo também apresenta diversos fatores de risco. Como exemplos temos: fatores dietéticos, obesidade, tabagismo, alcoolismo, sexo feminino, baixo nível de escolaridade, uso de AINES e também distúrbios psicossociais. Com isso, é previsível que o conhecimento acerca dos fatores de risco para a DRGE possibilita aos médicos identificar os indivíduos com maior risco, permitindo não apenas o diagnóstico precoce e o início do tratamento, mas também reduzir de forma considerável o número de recaídas e complicações (NIRWAN JS, et al., 2020).

Estudos relatam que, o consumo de chás, refrigerantes, alimentos gordurosos, doces e condimentados, além de uma ingestão excessiva de proteínas estão relacionados positivamente com a DRGE, portanto, são fatores de risco para desenvolver essa condição clínica. Por outro lado, uma dieta vegetariana e bem equilibrada não foi relacionada com o aparecimento de DRGE (ZHANG M, et al., 2021; HEIDARZADEH-ESFAHANI N, et al., 2021).

Além disso, a obesidade abdominal aumenta a pressão intragástrica, perturbando a integridade da junção gastroesofágica, facilitando o refluxo. Com isso, foi observado que mesmo um aumento moderado no índice de massa corporal (IMC), poderia exacerbar os sintomas de refluxo. Ademais, foi relatado que o aparecimento da doença foi mais comum entre os indivíduos que fazem o uso crônico de álcool do que entre os que não fazem. O tabagismo também foi associado a uma maior chance de desenvolver DRGE (MUKHTAR M, et al., 2022; LI T, et al., 2022; PAN J, et al., 2018; NIRWAN JS, et al., 2020).

Outros fatores de risco também foram identificados, estabelecendo uma relação entre eles e DRGE. Foi observado que a prevalência da doença é mais comum nas mulheres do que nos homens. Além do mais, foi visto que o aparecimento da doença é mais comum naqueles indivíduos com baixo nível de escolaridade. Outro fator interessante foi o uso de AINES, como a aspirina, evidenciando que pessoas que fazem o uso dessa droga possuem muito mais chances de desenvolver DRGE do que os que não usam. Por fim, também foi visto uma associação positiva entre DRGE e distúrbios psicossociais, como depressão e ansiedade (NIRWAN JS, et al., 2020; HE M, et al., 2022).

Manifestações clínicas e complicações

Como já mencionado anteriormente, a sintomatologia da DRGE pode ser subdividida em sintomas típicos e atípicos. Os sintomas típicos são pirose e regurgitação, relacionados principalmente ao conteúdo estomacal que retorna para o esôfago. A pirose pode ser entendida como queimação retroesternal que ascende até a região da orofaringe, já a regurgitação seria aquele refluxo líquido, em pequenas quantidades, não precedido por náuseas ou outros sintomas (CHENG Y, et al., 2020).

Os sintomas atípicos, subdivididos em esofágicos e extraesofágicos, podem ser explicados quando o refluxato atinge não apenas o esôfago, mas também outros órgãos adjacentes, como faringe, laringe e traqueia. Entre os sintomas atípicos esofágicos foi observado a presença de náuseas, vômitos, disfagia, soluços e gengivites. Além disso, foi constatado que pacientes com DRGE apresentam mais chances de desenvolver erosão dentária, isso é, perda de tecido dentário por um processo químico, sendo uma importante causa de cárie em adultos e crianças (HOU M, et al., 2020; ZAMANI NF, et al., 2022; PICOS A, et al., 2022).

Também temos a presença de sintomas atípicos extraesofágicos. Essa sintomatologia é menos conhecida e muitas vezes os profissionais de saúde não pensam em DRGE. Também podemos separar esses sintomas em pulmonares, otorrinolaringológicos e não cardíacos. Entre os sintomas atípicos pulmonares, foi observado a presença de tosse crônica e asma. Já entre os sintomas otorrinolaringológicos foi relatado laringite, rouquidão e globus, sendo esse último entendido como a sensação de “bolo na garganta”. Por fim, também foi observado dor torácica de origem não cardíaca, semelhante a uma angina, podendo ser explicada devido aos espasmos esofagianos na tentativa de eliminar o conteúdo ácido (ZAMANI NF, et al., 2022; KANG SJ, et al., 2022; BARBERIO B, et al., 2023).

Para aliviar os sintomas da DRGE é fundamental suprimir a secreção ácida de forma rápida e eficaz. Quando isso não ocorre, temos sucessivas recaídas sintomatológicas, que não levam apenas a redução da qualidade de vida relacionada à saúde, como também aumentam o risco de desenvolver complicações graves nesses pacientes. Dentre as complicações relacionadas a DRGE, foi observado sangramentos, ulcerações, estenose esofágica, esôfago de Barrett e câncer de esôfago (MIYAZAKI H, et al., 2019; MIWA H, et al., 2019). Em relação as complicações, sabe-se que a mais importante é o esôfago de Barrett. Essa condição ocorre quando a irritação da mucosa esofágica, causada pelo conteúdo gastroduodenal, promove uma lesão crônica no esôfago e induz ainda mais inflamação da mucosa esofágica, acarretando na substituição do epitélio estratificado pavimentoso por epitélio colunar especializado com células calciformes, denominado como metaplasia intestinal colunar com tendências cancerígenas (LIU X, et al., 2023).

Diferentemente da DRGE, o esôfago de Barrett não pode ser diagnosticado através da sintomatologia. Para o diagnóstico dessa enfermidade é necessário a realização de uma endoscopia com biópsia para histopatológico, onde é observado uma mucosa “cor de salmão”, além da metaplasia intestinal colunar por meio da biópsia. O tratamento geralmente envolve mudanças no estilo de vida, terapia farmacológica e em alguns casos a conduta terapêutica mais indicada é a cirurgia. Se não tratado, essa condição pode evoluir para câncer de esôfago, causando ainda mais sofrimento nesses pacientes (LIU X, et al., 2023; XU QL, et al., 2020). A complicação mais grave é a neoplasia de esôfago, um dos cânceres mais comuns do mundo e a sexta principal causa de morte relacionada ao câncer. O tipo histológico mais comum o carcinoma epidermóide, seguido do adenocarcinoma esofágico. Essa doença possui um prognóstico desfavorável, principalmente quando diagnosticada em estágios mais avançados. Assim como o esôfago de Barrett, para diagnosticar é necessário a realização de uma endoscopia com biópsia para histopatológico. Além disso, foi observado que o tratamento cirúrgico, a radioterapia e quimioterapia melhoram efetivamente a taxa de sobrevida nesses pacientes (XU QL, et al., 2020; INOKUCHI K, et al., 2020).

Diagnóstico

É extremamente importante o diagnóstico precoce da DRGE, a fim de tratar os pacientes e impedir o avanço de lesões e possíveis complicações. A doença pode ser diagnosticada pelos sintomas, achados da endoscopia, monitoramento do pH esofágico de 24 horas e teste de impedância da mucosa esofágica. Não há teste padrão-ouro para DRGE, no entanto, existem alguns exames que podem ser solicitados em momentos específicos da doença e que podem ser cruciais no diagnóstico (ZAMANI NF, et al., 2022).

Em relação ao diagnóstico clínico, dizemos que o paciente possui a doença quando ele apresenta sintomas típicos pelo menos duas vezes por semana. Embora a DRGE seja geralmente diagnosticada empiricamente com base nos sintomas típicos de refluxo (pirose e regurgitação), a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico da DRGE com base nos sintomas típicos são limitadas devido ao grande espectro de sintomas da DRGE supracitados (ZHANG M, et al., 2019).

Outro exame que podemos utilizar no diagnóstico de DRGE é a EDA. A partir da presença ou ausência de lesão na mucosa esofágica, os pacientes com doença do refluxo podem ser classificados quanto à evidência de EE ou não. No entanto, sabe-se que a maioria dos indivíduos com DRGE não apresentam EDA positiva para lesões e sim apenas uma exposição aumentada ao ácido esofágico, hipersensibilidade ao refluxo ou pirose funcional. O monitoramento do pH 24 horas e o teste de impedância intraluminal da mucosa esofágica são necessários para distinguir essas três últimas condições (KANG SJ, et al., 2022).

De fato, um diagnóstico de doença do refluxo com endoscopia negativa para lesões é confirmado por evidências objetivas de que os sintomas estão relacionados ao refluxo, com base na exposição anormal do ácido esofágico, enquanto a hipersensibilidade ao refluxo é definida por uma correlação positiva entre a ocorrência de sintomas e episódios de refluxo durante monitoramento do pH esofágico de 24 horas. Além disso, foi observado que o teste de impedância é capaz de identificar os episódios de refluxo independentes do pH e também permite a identificação do tipo de material refluído, seja ele líquido, gasoso ou misto. Com isso, esse exame pode ajudar a diferenciar a DRGE de outras condições de saúde, como por exemplo esofagite eosinofílica e acalasia (KANG SJ, et al., 2022; ZHANG M, et al., 2019).

Com isso, conclui-se que o diagnóstico de DRGE pode ser realizado de inúmeras maneiras. Exames como impedância intraluminal da mucosa esofágica, monitoramento do pH esofágico de 24 horas e EDA podem ser vitais tanto para identificar os subtipos da doença, quanto em relação aos diagnósticos diferenciais. Dessa forma, a direção futura deve ser desenvolvida e aprimorada por meio de técnicas que, além de possibilitarem um alto desempenho diagnóstico, também elaborem uma estratégia de tratamento personalizada e individualizada para cada paciente (ZHANG M, et al., 2019).

Tratamento

Sabe-se que a DRGE é uma enfermidade relacionada a queda da qualidade da vida e que também pode vir a desenvolver complicações. Dessa forma, assim como o diagnóstico, o tratamento precoce auxilia no sucesso terapêutico da doença do refluxo. Uma resolução rápida dos sintomas e uma terapia de manutenção contínua a longo prazo com medicamentos seguros e toleráveis são necessários para esses pacientes.

A DRGE é uma doença crônica do sistema digestivo relacionada a múltiplos fatores e múltiplas vias, sendo uma delas o estilo de vida. Sendo assim, no momento do diagnóstico, deve-se orientar modificações em relação ao estilo de vida, mudanças nos parâmetros dietéticos e também orientações gerais que seriam de grande importância para alívio dos sintomas. É recomendado que esses pacientes façam atividades físicas regularmente, cessem tabagismo, evitem etilismo e também alimentos gordurosos. Além disso, como medidas comportamentais, deve-se orientar o paciente a não realizar refeições copiosas, evitar deitar-se por 2 horas após as refeições, elevar a cabeceira da cama, dentre outras (NIRWAN JS, et al., 2020; CHENG J e OUWEHAND AC, 2020).

A primeira linha de tratamento consiste na utilização farmacológica dos IBP's. Essas drogas agem inibindo a secreção de ácido gástrico, reduzindo os sintomas e proporcionando uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Como exemplo desses medicamentos temos: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol e pantoprazol. Além disso, estudos relatam que, a combinação de IBP's e procinéticos, como exemplo a domperidona, parece reduzir os sintomas da DRGE em pacientes que não respondem bem a monoterapia (BARBERIO B, et al., 2023; JUNG DH, et al., 2021).

O vonoprazan, bloqueador ácido competitivo de potássio (PCAB), inibe a produção de ácido no estômago e vem sendo utilizado como opção terapêutica para o tratamento de DRGE. Foi observado que essa droga foi superior ao rabeprazol no efeito curativo da doença do refluxo e que foi superior à outros IBP's nos casos de esofagite grave. No entanto, é necessário que outros estudos sejam realizados para comprovar efetivamente o efeito terapêutico desse medicamento (MIYAZAKI H, et al., 2019).

Embora a maioria dos pacientes respondam bem ao uso de IBP's, existe uma parcela que é refratária ao uso dessas drogas. Com isso, existem algumas opções endoscópicas que podem ser utilizadas nesses indivíduos. Esses procedimentos utilizam conceitos e técnicas semelhantes e, juntos, são chamados de intervenção antirrefluxo da mucosa (ARMI). Como exemplo desses procedimentos temos: mucosectomia antirrefluxo (ARMS), ablação da mucosa antirrefluxo (ARMA) e ligadura elástica. Estudos relatam que essas três opções foram eficazes para o tratamento de DRGE refratária e que, ARMA e ligadura elástica podem ser preferidos em relação a ARMS devido ao menor relato de efeitos adversos (YEJ H, et al., 2022).

Outras opções terapêuticas incluem os procedimentos cirúrgicos. No entanto, essas técnicas são mais invasivas e com potenciais efeitos adversos. Como exemplo desses procedimentos temos: funduplicatura cirúrgica antirrefluxo de Nissen e reforço do esfíncter esofágico inferior. Por meio de estudos, foi observado que o tratamento cirúrgico pode ser considerado em pacientes com DRGE dependente ou refratária a IBP's, ou como uma abordagem para descontinuar a terapia com IBP e melhorar a qualidade de vida desses indivíduos (GONG EJ, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença do refluxo é uma enfermidade comum do TGI caracterizada por um amplo espectro de sintomas e que impactam de forma negativa na qualidade de vida dos indivíduos. É diagnosticada principalmente através das manifestações clínicas, no entanto, alguns exames também podem auxiliar no diagnóstico: EDA, pH esofágico de 24 horas e impedância da mucosa esofágica. Por se tratar de uma doença crônica e multifatorial, seu manejo está voltado para modificações nos hábitos de vida, tratamento farmacológico e, em alguns casos, intervenções mais invasivas. Com isso, é de suma importância o conhecimento acerca da DRGE para que o profissional, ao se deparar com a doença, realize o correto manejo a fim de evitar complicações e piores desfechos.

REFERÊNCIAS

1. BARBERIO B, et al. Comparison of acid-lowering drugs for endoscopy negative reflux disease: Systematic review and network Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil.*, 2023; 35(1): e14469.
2. CHENG J E OUWEHAND AC. Gastroesophageal Reflux Disease and Probiotics: A Systematic Review. *Nutrients*, 2020; 12(1): 132.
3. CHENG Y, et al. Direct Comparison of the Efficacy and Safety of Vonoprazan Versus Proton-Pump Inhibitors for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.*, 2021; 66(1): 19-28.
4. GONG EJ, et al. Endoscopic Therapy And Instrument Research Group Under The Korean Society Of Neurogastroenterology And Motility. Efficacy of Endoscopic and Surgical Treatments for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Pers Med.*, 2022; 12(4): 621.
5. HEIDARZADEH-ESFAHANI N, et al. Dietary Intake in Relation to the Risk of Reflux Disease: A Systematic Review. *Prev Nutr Food Sci.*, 2021; 26(4): 367-379.
6. HE M, et al. Association Between Psychosocial Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.*, 2022; 28(2): 212-221.
7. HOU M, et al. Efficacy and Safety of Esomeprazole for the Treatment of Reflux Symptoms in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*, 2020; 49(12): 2264-2274.
8. INOKUCHI K, et al. Extracellular miRNAs for the Management of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review. *J Clin Med.*, 2020; 10(1): 117.

9. JUNG DH, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.*, 2021; 27(2): 165-175.
10. KANG SJ, et al. On-demand Versus Continuous Maintenance Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease With Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.*, 2022; 28(1): 5-14.
11. LI T, et al. Association of Obesity with Coronary Artery Disease, Erosive Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*, 2022; 51(8): 1690-1705.
12. LIU X, et al. Causal relationship between gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, and epilepsy: A bidirectional Mendelian randomization study. *Brain Behav.*, 2023; 13(9): e3117.
13. MIWA H, et al. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol.*, 2019; 54(8): 718-729.
14. MIYAZAKI H, et al. Vonoprazan versus proton-pump inhibitors for healing gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.*, 2019; 34(8): 1316-1328.
15. MUKHTAR M, et al. Role of Non-pharmacological Interventions and Weight Loss in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Obese Individuals: A Systematic Review. *Cureus*, 2022; 14(8): e28637.
16. NIRWAN JS, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.*, 2020; 10(1): 5814.
17. PAN J, et al. Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alcohol Alcohol*, 2019; 54(1): 62-69.
18. PICOS A, et al. Dental erosion in gastro-esophageal reflux disease. A systematic review. *Clujul Med.*, 2018; 91(4): 387-390.
19. XU QL, et al. The treatments and postoperative complications of esophageal cancer: a review. *J Cardiothorac Surg.*, 2020; 15(1): 163.
20. YEH JH, et al. Antireflux mucosal intervention (ARMI) procedures for refractory gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.*, 2022; 15: 17.
21. ZAMANI NF, et al. Efficacy and Safety of Domperidone in Combination with Proton Pump Inhibitors in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Clin Med.*, 2022; 11(18): 5268.
22. ZHANG M, et al. Assessing different diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.*, 2019; 12: 17.
23. ZHANG M, et al. Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag.*, 2021; 17: 305-323.