

Doença do refluxo gastroesofágico e sua relação com a asma

Gastroesophageal reflux disease and its relationship with asthma

Mailin S. Kuwakino¹, Vera L Sdepanian¹, Márcia C Malozzi², Dirceu Solé², Mauro B Morais¹

Resumo

Objetivos: O refluxo gastroesofágico tem sido associado à asma persistente sobretudo a de maior gravidade, mas de modo não unânime. Neste estudo avaliou-se a possível relação entre ambos.

Método: Revisão de dados publicados a partir de 1949 em base de dados eletrônicos PubMed, Embase, Scielo e Google, usando como palavras de busca: refluxo gastroesofágico, asma, pHmetria, e esfíncter esofágico inferior, de forma isolada ou associados.

Resultado: Esta revisão ressalta a necessidade de estudos mais detalhados sobre a interação entre doença de refluxo gastroesofágico e a asma persistente, sobretudo nas de intensidade moderada a grave.

Conclusão: O melhor conhecimento dos fatores envolvidos nesta relação permitirá melhor abordagem terapêutica e consequente qualidade de vida a esses pacientes

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(1):13-20 asma, crianças, refluxo gastroesofágico, pHmetria.

Abstract

Objetives: Gastroesophageal reflux has been related to persistent asthma meanwhile the severe ones, but not unanimately. The aim of this review was to evaluate the possible relationship between asthma and gastroesophageal reflux.

Methods: Review of published data in PubMed, Embase, Scielo, and Google data base since 1949 having as key words: gastroesophageal reflux, asthma, pHmetry and lower esophageal sphincter, isolated or associated.

Results: This extensive literature review shows that more detailed studies about the gastroesophageal and persistent moderate/severe asthma interactions are necessary.

Conclusion: Better knowledge about factors involved with this relationship will allow to these patients better therapeutic approach and consequently improved quality of life.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(1):13-20 asthma, children, gastroesophageal reflux, pHmetry

1. Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica
2. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia

Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina

Artigo submetido em 16.12.2006, aceito em 14.01.2007.

Introdução

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é um distúrbio freqüente da motilidade digestiva e constitui uma condição encaminhada freqüentemente para os gastroenterologistas pediátricos¹. O refluxo gastroesofágico (RGE) é um processo fisiológico que ocorre em lactentes, crianças e adultos saudáveis²⁻⁶. É definido como a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago. Suas manifestações clínicas mais freqüentes em lactentes são vômitos e regurgitações e está presente em 50,0% dos lactentes no primeiro trimestre de vida e em 5,0% dos lactentes no final do primeiro ano de vida⁷.

O RGE pode ser classificado em primário e secundário. O RGE primário ou fisiológico é idade-dependente e auto-limitado. Na criança, a barreira anti-refluxo é deficitária e melhora a sua função com a idade. Tanto a extensão do esfíncter esofágico inferior como a sua pressão aumentam gradativamente, chegando ao padrão de adulto, aproximadamente aos dois anos de idade⁸. Sendo assim, observa-se com freqüência, o início da regurgitação ou vômito entre um e quatro meses de idade, melhorando no segundo semestre de vida e desaparecendo no segundo ano^{7,8}. O refluxo secundário resulta da dismotilidade devido a distúrbios sistêmicos (por exemplo: lesão neurológica), fatores mecânicos, infecções sistêmicas ou locais, alergias alimen-

tares, distúrbios metabólicos, hipertensão intracraniana e medicações⁹.

Na doença pulmonar, o RGE pode ser o agente causal ou exacerbador dos sintomas, porém doenças respiratórias, como a asma, podem causar RGE pelo aumento do esforço respiratório e redução da pressão intra-torácica⁹.

A DRGE ocorre quando há o retorno do conteúdo gástrico para dentro do esôfago ou orofaringe e produção de sinais e/ou sintomas⁷. Então, além do vômito e da regurgitação podem ocorrer outras manifestações como baixo ganho ponderal ou perda de peso, irritabilidade em lactentes, dis-fagia ou recusa alimentar em lactentes, dor abdominal ou retroesternal (em queimação), sintomas otorrinolaringológicos e respiratórios.

Os sintomas respiratórios associados ao RGE incluem apnéia, sibilância, tosse crônica, pneumonia recorrente, pneumonia aspirativa e asma¹⁰⁻¹³. Os otorrinolaringologistas acreditam que o RGE pode ser um fator contribuinte na patogênese do estridor laríngeo, da estenose laríngea, da sinusite crônica e da otite média de repetição^{10,14-17}. No entanto, em estudo realizado em nossa instituição, encontrou-se apenas um caso de refluxo em dez pacientes com sinusopatia crônica¹⁸.

A patogênese da DRGE é multifatorial e complexa, observando-se algumas similaridades e distinções entre adultos e crianças^{1,9}. As principais similaridades são: 1) Relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (principal mecanismo para os eventos de refluxo); 2) Hipotonia do esfíncter esofágico inferior; 3) Componentes do material refluído (ácidos, pepsina, sais biliares e tripsina). Alguns estudos observaram que o ácido combinado com a pepsina, sais biliares e tripsina, pode provocar um dano maior na mucosa esofágica^{1,9}. 4) Clearance esofágico e proteção da mucosa.

O clearance esofágico é influenciado por três fatores: ondas peristálticas esofágicas, gravidade e saliva. O retardo ou clareamento incompleto do ácido do esôfago é um dos principais fatores envolvidos na gênese da esofagite⁹.

Com referência às características distintas do RGE da criança em comparação ao adulto encontram-se: **1) Volume alimentar e esvaziamento gástrico.** O volume alimentar difere entre crianças e adultos devido às diferenças nas necessidades energéticas de acordo com a faixa etária. Na criança, o volume gástrico é maior do que no adulto, excedendo também o volume esofágico. Desse modo, a regurgitação ocorre com maior frequência quando se excede a capacidade esofágica¹.

Na criança, o volume alimentar maior ou o aumento da osmolaridade retardam o esvaziamento gástrico, estimulam mecanorreceptores no fundo gástrico que aumentam a pressão intra-gástrica e induzem a maior número de episódios de relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior⁹. **2) Complacência gástrica.** No recém-nascido observa-se menor complacência gástrica quando comparado ao adulto. A complacência diminuída pode promover o relaxamento do esfíncter esofágico inferior assim, um pequeno volume gástrico alimentar pode provocar o relaxamento do esfíncter levando à regurgitação¹.

Monitorização do pH intraesofágico

A monitorização do pH intra-esofágico prolongado com um ou mais canais tem sido utilizada como um dos principais instrumentos para diagnóstico da DRGE¹⁹⁻²⁵.

A monitorização do pH intra-esofágico é indicada para^{7,24,25}: a) avaliação de pacientes com manifestações atípicas extra-esofágicas: irritabilidade ou recusa alimentar em lactentes^{26,27}, dor torácica não-cardíaca²⁸, apnéia⁴, sintomas pulmonares^{10,12,13}, sintomas otorrinolaringológicos^{10,16-18,25,29}; b) avaliação do tratamento da DRGE³⁰; c) pré-operatório de cirurgia anti-refluxo^{31,32}.

Utilizando este método podemos avaliar diretamente a presença do RGE, estabelecer a presença do refluxo ácido anormal, determinar se há relação temporal entre o refluxo ácido e a ocorrência de sintomas, e avaliar a adequação da terapêutica em pacientes que não respondem ao tratamento com supressores ácidos⁷, além disso, podemos avaliar o padrão do refluxo: refluxo ortostático, supino ou combinado³².

A monitorização do pH intra-esofágico na área pediátrica vem seguindo o método preconizado pela Sociedade Européia Pediátrica de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição – ESPGHAN³⁴. Estudos realizados com o emprego da pHmetria esofágica com dois ou mais canais ou eletrodos, distribuídos ao longo do esôfago constataram a presença do refluxo ácido em todos os níveis, mas com padrão heterogêneo^{3,35-38}. Desse modo, constatou-se a importância da padronização da localização do eletrodo distal para o diagnóstico de RGE patológico.

Em um estudo com 124 pacientes pediátricos, obtendo medidas do comprimento do esôfago pela manometria, Strobel et al³⁹ estabeleceram uma equação que possibilita ter o valor aproximado do comprimento entre a narina e o esfíncter esofágico inferior: **Fórmula de Strobel = (0,252 x altura cm) + 5**. A partir do valor encontrado, calcula-se 87% e obtém-se a localização onde o eletrodo de pH deve ser posicionado³⁹, porém de acordo com a recomendação da ESPGHAN, o eletrodo deve ter a sua localização confirmada pela fluoroscopia, ou seja, a ponta do eletrodo distal deverá estar posicionada na parte superior da terceira vértebra acima do diafragma³².

Além do método para posicionamento do eletrodo, outra dificuldade encontrada na padronização da pHmetria intra-esofágica é o estabelecimento de um critério de normalidade. Muitos autores, em busca de um valor para a normalidade, realizaram estudos com indivíduos "saudáveis", es-

tabelecendo um ponto de corte para o índice de refluxo (porcentagem do tempo total do exame que o pH permaneceu abaixo de 4) ou um escore (uso dos outros parâmetros da pHmetria) para caracterizar a DRGE^{6,19,36,40}.

O critério mais utilizado em estudos com adultos é o índice de refluxo, ou seja, a porcentagem do tempo total do exame durante o qual o pH permaneceu abaixo de 4,0. Com base na avaliação de 15 indivíduos saudáveis, Johnson & DeMeester¹⁹ propuseram o valor máximo de 4,2%, correspondente à média acrescida de dois desvios padrão. O mesmo valor foi encontrado por Dobhan, Castell³⁶ que estudaram 26 adultos em condições semelhantes.

Outro critério também utilizado é o escore de DeMeester (valor de normalidade < 14,72). Este é um sistema de pontuação que utiliza seis parâmetros medidos pela pHmetria em 24 horas de exame. Neste escore são utilizados valores de média e desvio-padrão, obtidos em exames realizados em 50 adultos saudáveis, como descrito abaixo⁵: 1) porcentagem de tempo total em que o pH permaneceu abaixo de 4 (índice de refluxo) (1,51 ± 1,36); 2) porcentagem de tempo em posição ortostática em que o pH permaneceu abaixo de 4 (2,34 ± 2,34); 3) porcentagem de tempo em posição supina em que o pH permaneceu abaixo de 4 (0,63 ± 1,00); 4) número de episódios de refluxo (19,00 ± 12,76); 5) número de episódios de refluxo com duração superior a cinco minutos (0,84 ± 1,18); 6) episódio de refluxo mais longo (minutos) (6,74 ± 7,85).

Para cada um destes parâmetros, o valor observado no paciente é colocado na fórmula abaixo e a soma dos valores corresponde ao escore de DeMeester: **Valor do paciente – Média* / Desvio-Padrão* + 1** (*média e o desvio-padrão de cada um dos parâmetros foram obtidos no estudo de Jamieson et al⁵).

Na área pediátrica sabe-se que o RGE ocorre em lactentes e crianças saudáveis²⁻⁴. Desse modo, alguns autores tentaram estabelecer critérios de normalidade ou escore de normalidade para lactentes e crianças. Vandenberg et al² estudaram 285 lactentes assintomáticos, com idade entre 0 – 15 meses, em investigação de risco para síndrome da morte súbita e considerando que o RGE pode ser uma possível causa. Os lactentes foram divididos em sete grupos segundo a idade. Entre os grupos estudados, encontraram o valor de 11,0% como o maior índice de refluxo (correspondente à média acrescida de dois desvios padrão). Assim, para lactentes até um ano de idade, considera-se normal índice de refluxo menor que 11,0%.

Boix-Ochoa et al²² realizaram pHmetria intra-esofágica em 20 crianças saudáveis, com idade entre dois meses e três anos e determinaram o escore de refluxo utilizando os parâmetros da pHmetria intra-esofágica já definidos por DeMeester³³. Acrescentaram ainda, um 7º parâmetro, a porcentagem de tempo em que o pH permaneceu abaixo de 4 na posição prona. O diferencial deste escore que observa o paciente em duas posições de decúbito, prona e supina. Foi estabelecido como indicativo de RGE patológico o valor de escore acima de 11,99 (correspondente a média mais um desvio-padrão).

Euler & Byrne⁴¹ avaliaram 22 crianças assintomáticas e 27 crianças sintomáticas, ou seja, sintomas compatíveis com a DRGE, utilizando a pHmetria intra-esofágica. A idade média dos grupos foi de 14,6 meses e 17,8 meses, respectivamente. Diagnosticaram o RGE patológico nos pacientes que apresentavam escore acima de 50, utilizando dois parâmetros da pHmetria intra-esofágica, o número de refluxos em 24 horas e o número de refluxos com duração superior a 5 minutos em 24 horas. Para o cálculo do escore utilizaram a fórmula: **Escore de Euler: nº de refluxos em 24 horas + 4 (nº de refluxos > 5 minutos em 24 horas)**.

Segundo a Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição – NASPGN⁷ é recomendado co-

mo limite superior da normalidade o índice de refluxo de 12,0% no primeiro ano de vida⁴ e de até 6,0% para crianças acima desta idade^{22,23,41,42}.

Monitorização do pH intra-esofágico com múltiplos canais

Após a utilização da pHmetria intra-esofágica com um canal para diagnóstico da DRGE, alguns estudos foram realizados com dois ou mais canais e demonstraram a presença de refluxo ácido em vários níveis do esôfago^{3,34-37}. Estudos em adultos, crianças e adolescentes saudáveis foram realizados e detectaram a presença de RGE proximal. Desse modo, criou-se necessidade de estabelecer um critério de normalidade para a pHmetria intra-esofágica com eletrodo alocado no esôfago proximal^{3,36-38}.

Alguns estudos em pacientes com sintomas otorrinolaringológicos ou manifestações pulmonares, utilizaram a pHmetria com dois canais, alocando o canal proximal na região da hipofaringe, aproximadamente 2 cm acima do esfíncter esofágico superior, e utilizaram como critério de normalidade a ausência de RGE nesta região^{10,14}.

Dobhan & Castell³⁶ realizaram a pHmetria intra-esofágica com dois canais em 26 adultos saudáveis. Definiram para o eletrodo proximal a porcentagem de tempo total que o pH permaneceu abaixo de 4 menor que 0,9% (percentil 95). Neste estudo o eletrodo proximal foi alocado 20 cm acima do esfíncter esofágico inferior. Recentemente, Maldonado et al³⁸ monitorizaram o pH intra-esofágico de 20 adultos saudáveis, alocando os eletrodos em três posições diferentes: 2 cm acima do esfíncter esofágico superior, aproximadamente 5 cm abaixo do esfíncter esofágico superior e o último, 5 cm acima do esfíncter esofágico inferior. No eletrodo posicionado na hipofaringe foi constatada a presença de RGE em 10,0% dos adultos saudáveis. Cada um deles apresentou apenas um episódio de RGE neste local. A porcentagem do tempo total que o pH permaneceu abaixo de 4 encontrado foi de 0,1%. Para o eletrodo esofágico proximal, o valor médio do tempo total foi de 0,4% (variando entre 0% a 5,4%). E no eletrodo distal, o valor obtido não foi descrito.

Na área pediátrica, Gustafsson & Tibbling³ realizaram a pHmetria intra-esofágica com dois canais em 28 crianças e adolescentes saudáveis, com idade variando de 9 a 17 anos. Os eletrodos foram posicionados a 5 e 15 cm acima do esfíncter esofágico inferior. Como limite superior da normalidade foi escolhido o percentil 95, sendo este de 0,6% para o eletrodo proximal. O limite de normalidade para o eletrodo distal (percentil 95) foi de 1,0%. Bagucka et al³⁶ examinaram um grupo de 120 crianças saudáveis, com média de idade 4,4 meses. Alocaram através da fluoroscopia o eletrodo distal na terceira vértebra acima do diafragma e o eletrodo proximal 5 cm acima deste. A mediana do índice de RGE proximal para este grupo foi de 0,5% (EPM \pm 0,09). E para o eletrodo distal foi estabelecido como índice de refluxo normal abaixo de 5,0%.

A partir da presença do RGE proximal em vários níveis do esôfago, alguns autores vêm realizando a monitorização do pH intra-esofágico com dois ou mais canais na tentativa de estabelecer uma relação entre asma e RGE^{28,43-45}. Gastal et al²⁸ e Harding et al⁴⁴ em estudos com adultos asmáticos, encontraram respectivamente, 24,0% e 37,0% desses pacientes com RGE proximal.

Gastal et al²⁸ observaram a presença de RGE proximal em 24,0% dos pacientes asmáticos (n=25) e RGE distal em 44,0%. Neste estudo, os critérios de normalidade para eletrodo distal e proximal foram obtidos a partir de um outro estudo com 27 voluntários assintomáticos. Estabeleceram como valores normais àqueles abaixo do percentil 95. Para o eletrodo distal foi considerado normal o índice de refluxo de 5,3% e para o eletrodo proximal, a porcentagem que o pH permaneceu menor que 4 de 1,5%. O mesmo es-

tudo foi realizado em pacientes com tosse crônica e dor torácica e constataram que o RGE proximal era mais frequente nos pacientes com dor torácica (44,1%). Desse modo, sugeriram que o mecanismo mais comum envolvido na asma é o reflexo, ou seja, a acidez em esôfago distal desencadeia o reflexo esôfago-brônquico e conseqüentemente, a broncoconstrição.

Harding et al⁴⁴, em um ensaio clínico tratando 30 adultos asmáticos com DRGE, observaram que a boa resposta terapêutica (redução dos sintomas da asma e em menor proporção a melhora da função pulmonar), ocorreu nos indivíduos que apresentavam alto índice de refluxo proximal, correspondendo a 37,0% desses pacientes, sendo este parâmetro considerado como valor positivo para sucesso do tratamento. Neste estudo, Harding et al⁴⁴ estabeleceram como padrão de normalidade para o eletrodo distal, os valores obtidos em estudo com 110 voluntários saudáveis. Definiram como limite o percentil 95, e assim consideraram normal o índice de refluxo menor que 5,45%, ou porcentagem de tempo que o pH permaneceu abaixo de 4 em posição ortostática menor que 8,05% ou porcentagem de tempo que o pH permaneceu abaixo de 4 em posição de decúbito menor que 2,98%⁶. Para o eletrodo proximal, o critério adotado foi a porcentagem do tempo total que o pH permaneceu abaixo de 4 menor que 1,1%, ou para posição ortostática menor que 1,7% ou para posição de decúbito menor que 0,6%.

Em pacientes pediátricos asmáticos, a presença do RGE proximal varia de 16,0% a 64,5%^{46,47}. Gustafsson et al⁴⁶ observaram crianças e adolescentes de nove a vinte anos, com diagnóstico prévio de asma grave ou moderada e constataram a presença de RGE proximal em 16,0% dos pacientes. Utilizaram como critério para a normalidade, a porcentagem do tempo total que o pH permaneceu abaixo de 4 menor que 0,6%, correspondente ao percentil 95³. Neste grupo, o RGE patológico distal foi constatado em 50,0% dos pacientes, sendo utilizado como padrão de normalidade índice de refluxo menor que 1% (percentil 95).

Balson et al⁴⁷ realizaram a pHmetria intra-esofágica com dois canais em pacientes com o mesmo diagnóstico, porém em uma faixa etária menor, ou seja, de 2 a 17 anos e a porcentagem de tempo que o pH permaneceu abaixo de 4 para o eletrodo proximal foi de 0,9% (percentil 95). Assim, neste grupo constataram a presença de RGE proximal anormal em 64,5% das crianças e adolescentes com asma. Utilizando o eletrodo distal, diagnosticaram RGE patológico em 73,4% dos pacientes, tendo como padrão de normalidade valores semelhantes ao estudo de Johnson, DeMeester¹⁹.

Impedanciometria intraluminal esofágica e impedâncio-pHmetria esofágica

A impedanciometria intraluminal esofágica é uma técnica nova baseada no registro das alterações da impedância elétrica na luz do trato gastrointestinal pela passagem do bolo alimentar, seja ele líquido e/ou gasoso. Este registro é realizado através de um segmento de medida, isto é, entre dois eletrodos adjacentes^{48,49}. A impedância elétrica é definida como o quociente entre a voltagem e a corrente. É medida em ohms, similar à resistência e inversamente proporcional à condutividade elétrica.

A impedanciometria intraluminal associada à pHmetria intra-esofágica pode identificar todos os episódios de refluxo, sejam ácidos ou não-ácidos, além de estudar o movimento do bolo alimentar durante a deglutição ou no refluxo⁴⁷. Sifrim et al⁵⁰ estudaram 28 adultos saudáveis e 30 pacientes com DRGE, utilizando a impedâncio-pHmetria esofágica. Observaram que os pacientes com RGE patológico apresentavam episódios de refluxo semelhante aos adultos saudáveis, mas um número significante maior de

refluxos ácidos. O RGE não-ácido estava presente em um terço dos refluxos registrados.

Na área pediátrica, alguns estudos foram realizados na tentativa de estabelecer uma relação entre RGE e sintomas respiratórios^{51,52}. Em um estudo com 22 pacientes pediátricos com história de apnéia e queda da saturação, utilizando a impedâncio-pHmetria e a polissonografia observou-se que 86,0% dos episódios de RGE estavam associados com anormalidades respiratórias. Somente 12,0% dos RGE apresentavam pH menor que 4. Assim, concluíram que os sintomas respiratórios poderiam estar relacionados com o RGE com pH maior que 4 e que o mesmo não seria detectado pela pHmetria intra-esofágica⁵¹.

Rosen & Nurko⁵² avaliaram 28 crianças e adolescentes, com idade variando entre 3 meses e 18 anos, todas com sintomas respiratórios e sendo tratadas com medicações anti-refluxo gastroesofágico (bloqueador H2 e inibidor da bomba de próton). Do total dos 1822 episódios de refluxos registrados, o sensor da impedanciometria detectou 45,0% de refluxos não-ácidos, os dois sensores da impedâncio-pHmetria 31,0% de refluxos ácidos e o sensor da pHmetria 23,0% de refluxos ácidos. Além do tipo de refluxo foi avaliada a extensão do material refluído. Constataram que 40,0% dos refluxos preenchiam toda coluna esofágica e somente 13,0% destes estavam associados a sintomas, sendo a maioria refluxos com pH maior que 4. Assim, observaram que poderiam existir dois subtipos de doença respiratória, uma associada ao RGE distal (acidez em esôfago distal) e aquela associada ao RGE presente em toda coluna esofágica.

A impedâncio-pHmetria como método diagnóstico para DRGE necessita ter definidos os valores de normalidade para os vários grupos etários pediátricos, pois os estudos apresentados estudaram somente pacientes pediátricos com sintomas respiratórios, sem estudo concomitante ou prévio de crianças e adolescentes saudáveis^{51,52}. Para adultos, o estudo realizado por Sifrim et al⁵⁰ não mostrou tantas vantagens da impedâncio-pHmetria quando comparado somente com a pHmetria.

A impedâncio-pHmetria, talvez seja futuramente, um possível instrumento diagnóstico para os casos de pacientes com DRGE e doença respiratória ainda sintomáticos, especialmente aqueles em tratamento com supressão ácida efetiva⁵³.

Outra dificuldade a ser superada é o desenvolvimento de um software capaz de detectar padrões característicos e eliminar artefatos⁴⁹, além da definição de valores de referência.

Doença do refluxo gastroesofágico e asma

A relação entre doença do refluxo gastroesofágico e asma tem sido relatada com frequência em grande número de artigos nestes últimos 30 anos. As razões desta forte associação ainda não são plenamente conhecidas⁵⁴.

Vários estudos têm mostrado a presença da DRGE em pacientes asmáticos, no entanto, ainda não se sabe qual o seu verdadeiro papel na patogênese da asma ou na exacerbação de seus sintomas^{32,46,47,55-58}.

Os mecanismos propostos para explicar esta relação são:

1- Teoria do reflexo

Mansfield, Stein⁵⁹ estudaram 15 pacientes asmáticos, instilando primeiramente solução salina no esôfago e realizando a prova de função pulmonar. Utilizando a mesma via de acesso, instilaram solução de ácido clorídrico (0,1 N) pelo mesmo tempo padronizado. Os pacientes foram orientados para que relatasse qualquer sensação referente à esofagite durante o procedimento. Observaram que em tempo menor, em relação ao tempo padrão com a solução salina, todos os pacientes queixavam de sintomas de esofagite e apresentavam ao mesmo tempo alteração na pro-

va de função pulmonar (aumento da resistência respiratória total). Essa demonstração de constrição de vias aéreas era revertida com uso de antiácido. Desse modo, os autores sugeriram a presença de um mecanismo reflexo esôfago-brônquico desencadeado pela acidez, como uma possível associação entre asma e RGE.

Gastal et al²⁸ em um estudo monitorizando o pH intra-esofágico com dois canais em pacientes com sintomas pulmonares, tais como asma, tosse crônica e dor torácica, observaram que a presença do RGE distal em pacientes asmáticos era maior do que nos outros pacientes e o RGE proximal encontrava-se mais nos pacientes com dor torácica sem outros sintomas pulmonares, então, sugeriram que a presença de ácido na porção distal do esôfago desencadeia o reflexo esôfago-brônquico, levando consequentemente à broncoconstrição.

Em 1995, em um estudo semelhante, Cucchiara et al⁴³ utilizando também a pHmetria com dois canais, examinaram 40 pacientes com DRGE e sintomas respiratórios e 20 pacientes somente com DRGE. Observaram que os pacientes com sintomas respiratórios apresentavam índice de sintomas respiratórios maior quando o RGE estava presente isoladamente no esôfago distal, o mesmo não ocorreu quando foi detectado também em esôfago proximal. Assim os autores confirmaram a hipótese da sensibilização do esôfago distal pelo ácido, desencadeando o mecanismo reflexo observado por Gastal et al²⁸.

2 – Teoria da microaspiração do conteúdo gástrico ácido

Em 1946, Mendelson observando pacientes submetidas à anestesia obstétrica constatou como uma das complicações a aspiração de conteúdo gástrico⁶⁰. Entre os tipos de material aspirado analisado, observou que a aspiração pulmonar de conteúdo líquido gástrico desencadeava uma síndrome semelhante à crise de asma.

Reproduzindo este acontecimento em animais de experimentação, relatou que após a exposição do pulmão ao conteúdo líquido ácido, observava-se espasmo brônquico, congestão peribronquiolar e reação exsudativa pulmonar, semelhante à observada em humanos em crise aguda de asma. Em um estudo com pacientes apresentando sintomas respiratórios secundários à DRGE, observou-se que os pacientes que apresentavam cintilografia alterada mostravam também episódios prolongados de RGE, registrados na pHmetria intraesofágica. Desse modo, Chernow et al⁶¹ sugeriram a possibilidade de aspiração pulmonar como causa de sintomas respiratórios. Jack et al⁶² utilizando a monitorização do pH com dois canais, sendo um canal esofágico e outro traqueal, além de medidas de fluxo expiratório durante todo o exame, constataram que os pacientes asmáticos apresentavam simultaneamente quedas de pH na traquéia e alteração do pico de fluxo expiratório. Assim concluíram que a aspiração pulmonar de conteúdo ácido poderia induzir a broncoconstrição.

A DRGE ocorre em 32,0% a 80,0% dos pacientes adultos asmáticos avaliados com o emprego da pHmetria intra-esofágica^{39,45}. Estudos semelhantes na área pediátrica mostram a presença da DRGE em 19,1% a 75,5% das crianças asmáticas ou com doença respiratória^{46,50,55-57,63,64}. Estes estudos são mostrados na tabela 1.

De acordo com a tabela 1, observa-se ser a prevalência da DRGE muito variável. É provável que esta variabilidade se relacione com as diferenças nos índices de refluxo (porcentagem de tempo total que o pH permaneceu abaixo de 4) adotados para caracterizar a DRGE.

A dificuldade em definir a real prevalência da DRGE em pacientes pediátricos asmáticos, se deve ao fato de não existir um critério único para definir RGE patológico. Muitos autores realizam seus próprios controles e os estabelecem como padrão^{32,46,47} ou utilizam critérios já existentes, como o escore de Euler⁴⁰ ou índice de DeMeester³³.

Tabela 1 - Estudos sobre doença do refluxo gastroesofágico em crianças e adolescentes asmáticos com emprego da monitorização do pH intra-esofágico distal

Autores (ano publicação)	Gravidade da asma	Faixa etária (anos)	Nº de pacientes	Valor do IR* para DRGE†	Prevalência de DRGE‡
Buts et al (1986)	----‡	4 a 13	6	Escore de Euler§	67,0%
Gustafsson et al (1990)	Moderada ou grave	9 a 20	42	> 1%	50,0%
Andze et al (1991)	Moderada ou grave	1 a 17	139	Escore de Euler§	75,5%
Gustafsson et al (1992)	----‡	9 a 20	37	> 1%	49,0%
Tucci et al (1993)	Difícil controle	1 a 14	36	> 4,2%	75,0%
Balson et al (1998)	Difícil controle	2 a 17	79	Critério não estabelecido	73,4%
Tebet (2000)	Leve, moderada e grave	5 a 15	47	> 4,2%	19,1%
Khoshoo et al (2003)	Persistente moderada	5 a 10	46	> 5,0%	59,0%

* IR - índice de refluxo; † DRGE - doença do refluxo gastroesofágico - eletrodo distal; ‡ asma não classificada; § Escore de Euler (Euler, Byrne, 1981): Fórmula: número de refluxos/24 horas x 4 (número de refluxo com duração superior a 5 minutos/24 horas) DRGE >50

Outra dificuldade encontrada é a classificação da gravidade da asma, pois alguns estudos não classificam o paciente^{47,55,57,63} ou estudam somente os pacientes de maior gravidade, ou seja, pacientes com asma grave e moderada, mas mesmo com essas dificuldades, observamos que os estudos com pacientes "graves" apresentam prevalência maior. Andze et al⁵⁶ avaliaram 139 pacientes pediátricos com asma moderada e grave e a DRGE estava presente em 75,5% deles. Neste estudo foi utilizado como padrão para RGE o escore de Euler⁴¹.

Classificados como pacientes asmáticos de difícil controle, Tucci et al⁵⁷ monitorizaram com a pHmetria intra-esofágica, 36 crianças e adolescentes, com mediana de idade de 75,5 meses (variando de 18 a 178 meses). Observaram a DRGE em 75,0%. O critério adotado para RGE patológico foi o índice de refluxo, ou seja, a porcentagem de tempo total de exposição ácida maior que 4,2% (média +2 desvios padrão)³². Seguindo esta mesma classificação de gravidade, Balson et al⁴⁷ avaliaram 79 pacientes, utilizando um critério previamente estabelecido e diagnosticaram a DRGE em 73,4% das crianças e adolescentes.

Ao observarmos os estudos que não classificam os pacientes conforme a gravidade da asma, constatamos prevalência menor de DRGE^{32,55,63,64}. Em um estudo com 36 pacientes asmáticos não classificados, Buts et al⁵⁴ observaram que 61,0% das crianças e adolescentes apresentavam RGE patológico e o critério estabelecido foi o escore de Euler⁴¹. Gustafsson et al⁶³ observaram a presença da DRGE em

49,0% das crianças e adolescentes asmáticas, de um total de 37 pacientes. O índice de refluxo usado como ponto de corte para RGE patológico foi estabelecido pelos autores em um estudo prévio com crianças e adolescentes saudáveis, sendo este a porcentagem de tempo total que o pH permaneceu menor que 4 de 1% (percentil 95)³.

No Brasil, Tebet⁶⁴ avaliou 47 pacientes com asma leve, moderada e grave e constatou a presença da DRGE em 19,1% deles, sendo que os pacientes que apresentavam RGE patológico estavam classificados como asmáticos graves e moderados. O índice de refluxo maior que 4,2% foi utilizado como padrão para diagnóstico neste estudo³². Avaliando somente os pacientes com asma persistente moderada, Khoshoo et al³² adotaram como critério para a normalidade, o índice de refluxo menor que 5,0% e observaram o RGE patológico em 59,0% deles, ou seja, em 27 dos 46 pacientes submetidos ao exame de pHmetria intra-esofágica.

A hipótese de que o RGE possa desencadear ou exacerbar os sintomas da asma é confirmada por ensaios clínicos que mostram a melhora dos sintomas durante ou após terapia anti-refluxo^{44,65-67}.

Os ensaios clínicos descritos na tabela 2 mostram que o tratamento do RGE patológico, principalmente com o uso do inibidor da bomba de próton (omeprazol), melhora os sintomas da asma e da DRGE, porém nem sempre ocorre o mesmo quando utilizamos como parâmetro a prova de função pulmonar⁶⁵⁻⁶⁷.

Tabela 2 - Ensaios clínicos de terapia anti-refluxo gastroesofágico e resposta terapêutica em pacientes adultos asmáticos

Autores (ano de publicação)	Tratamento proposto	Tempo de tratamento	Nº de pacientes	Prevalência de DRGE* %	Resposta terapêutica
Meier et al (1994)	Omeprazol 20mg-2x/d	6 semanas	30	50	27% melhora da prova de função pulmonar
Harding et al (1996)	Omeprazol 40-60mg/d	3 meses	30	97	73% melhora dos sintomas
Field, Sutherland† (1998)	---‡	---‡	326	---‡	Melhora dos sintomas e redução do uso de medicação
Kiljander et al (1999)	Omeprazol 40mg/d	8 semanas	107	53	Melhora dos escores de sintomas da asma e da DRGE*

* DRGE - doença do refluxo gastroesofágico; † Revisão de literatura: 12 estudos; ‡ Tratamento: conservador, cimetidina, ranitidina, cisaprida, omeprazol - tempo (7 dias -6 meses), não citado em alguns dos artigos consultados

Estudos na área pediátrica têm mostrado resultados semelhantes (tabela 3). Após o tratamento de crianças e adolescentes asmáticos com DRGE, utilizando tratamento clínico (bloqueador H₂, agente procinético, mudança do hábito de vida ou uma associação de medicações) ou trata-

mento cirúrgico, esses pacientes apresentaram redução do escore de sintomas noturnos⁶³, sintomas pulmonares^{32,56,57,63}, menor necessidade de medicação para asma^{32,56,57} e melhora dos índices da pHmetria intra-esofágica⁴⁷.

Tabela 3 - Ensaios clínicos de terapia anti-refluxo gastroesofágico e resposta terapêutica em pacientes pediátricos asmáticos

Autores (ano)	Tratamento proposto (duração)	Número de pacientes	Resposta terapêutica
Andze et al (1991)	clínico* ou cirúrgico	105	69% tratamento clínico 27% tratamento cirúrgico - melhora dos sintomas e redução de medicações
Gustafsson et al (1992)	Ranitidina (4 semanas)	37	30% redução dos sintomas noturnos
Tucci et al (1993)	Cisaprida (3 meses)	11	81,8% redução dos sintomas e de uso de medicações
Khoshoo et al (2003)	clínico (Cisaprida ou Metoclopramida) / cirúrgico	18 (clínico) 9 (cirúrgico)	50% redução do uso de medicações

* tratamento clínico: medidas posturais, dieta, medicamentoso (metoclopramida, cisaprida, domperidona e /ou antiácidos).

A relação entre doença do refluxo gastroesofágico e asma ainda não está plenamente conhecida. Os estudos realizados mostram alta prevalência de RGE^{47,56,57} em pacientes com asma grave ou moderada, ou ainda naqueles classificados como portadores de asma de difícil controle. Estes estudos sugerem uma possível contribuição do RGE no desencadeamento ou na exacerbação dos sintomas da asma, pois alguns ensaios clínicos mostram a melhora dos sintomas da asma ou redução do uso de medicação durante e após o tratamento da DRGE^{57,65}.

Além disso, alguns estudos tentam estabelecer os mecanismos que levam a broncoconstrição, pela sensibilização esofágica ao ácido em esôfago distal^{28,43,59} ou aspiração do conteúdo gástrico⁶⁰⁻⁶².

Em conclusão, nesta revisão foram abordados os principais mecanismos patofisiológicos que decorrem da presença da DRGE, os métodos laboratoriais disponíveis para a sua investigação, bem como os questionamentos sobre os mesmos.

Referências

- Orenstein SR, Izadnia F, Khan S. Gastroesophageal reflux disease in children. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:947-69.
- Vandenplas Y, Sacré-Smitis L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6: 220-4.
- Gustafsson PM, Tibbling L. 24-hour oesophageal two-level pH monitoring in healthy children and adolescents. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:91-4.
- Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88:834-40.
- Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1102-11.
- Richter JE, Laurence AB, DeMeester TR, Wu WC. Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age and gender. *Dig Dis Sci* 1992; 37:849-56.
- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2001; 32:S1-S32.
- Ferreira CT, Carvalho E. Refluxo gastroesofágico. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria. Diagnóstico e tratamento*. 1 ed., São Paulo: Medsi, 2003:3-29.
- Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:119-36.
- Little JP, Matthews BL, Glock MS, Koufman JA, Reboussin DM, Loughlin CJ et al. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring in 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106:S1-S15.
- Vijayarajam V, Lin CH, Simpson P, Tolia V. Lack of significant proximal e esophageal acid reflux in infants presenting with respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:231-5.
- Sheikh S, Goldsmith LJ, Howell L, Hamlyn J, Eid N. Lung function in infants with wheezing and gastroesophageal reflux. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:236-41.
- Zielinska I, Czerwionka-Szaflarska M. Assessment of value of pHmetry results in diagnostics of gastroesophageal reflux as a cause of obstructive bronchitis in children. *Med Sci Monit* 2002; 8:169-74.
- Katz PO. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:38-40.
- Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1991; 100:305-10.
- Matthews BL, Little JP, McGuirt Jr WF, Koufman JA. Reflux in infants with laryngomalacia: results of 24-hour double-probe pH monitoring. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:860-4.
- Rozmanic V, Velepelic M, Ahel V, Bonifacic D, Velepelic M. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:278-80.
- Monteiro VRSG, Sdepanian VL, Wecky L, Fagundes-Neto, U, Morais MB. Twenty-four hour esophageal pH monitoring in

- children and adolescents with chronic and/or recurrent rhinosinusitis. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38:215-20.
19. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. *Am J Gastroenterol* 1974; 62:325-32.
 20. Euler AR, Ament ME. Detection of gastroesophageal reflux in the pediatric-age patient by esophageal intraluminal pH probe measurement (Tuttle test). *Pediatrics* 1977; 60:65-8.
 21. Jolley SG, Johnson DG, Herbst JJ, Pena A, Garnier R. An assessment of gastroesophageal reflux in children by extend pH monitoring of the distal esophagus. *Surgery* 1978; 84:16-22.
 22. Boix-Ochoa J, Lafuente JM, Gil-Vernet M. Twenty-four hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 1980; 15:74-8.
 23. Sondheimer JM. Continuous monitoring of distal esophageal pH: a diagnostic test for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1980; 96:804-7.
 24. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:253-62.
 25. Moraes-Filho JPP, Eisig JN, Hashimoto C, Camacho-Lobato L, Ceconello I, André SB. I Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico, 2000.
 26. Henry MACA, Paulino AC, Machado JLM, Moreira FL, Miranda AF, Maffei HVL et al. Avaliação do pH esofágico durante 24 horas e seu emprego no diagnóstico do refluxo gastro-esofágico em crianças. *J Pediatr (Rio J)* 1990; 66:166-70.
 27. Arana A, Bagucka B, Hauser B, Hegar B, Urbain D, Kaufman L et al. pH monitoring in the distal and proximal esophagus in symptomatic infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:259-64.
 28. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994; 106:1793-6.
 29. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB, Ritcher JE, Castell DO. Chronic hoarseness secondary to reflux disease: documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1503-8.
 30. Kato S, Ebina K, Fujii K, Chiba H, Nakagawa H. Effect of omeprazole in the treatment of refractory acid-related diseases in childhood: endoscopic healing and twenty-four-hour intragastric acidity. *J Pediatr* 1996; 128:415-21.
 31. Evans DF, Haynes J, Jones JA, Stower MJ, Kapila L. Ambulatory esophageal pH monitoring in children as an indicator for surgery. *J Pediatr Surg* 1986; 21:221-3.
 32. Khoshoo V, Le T, Haydel RM, Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003; 123:1008-13.
 33. DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184:459-69.
 34. Vandenplas Y, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranet S, Cezard JP et al. A standardized protocol for methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of data for diagnosis of gastroesophageal reflux.(ESPGHAN- society statement). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14:467-71.
 35. Sondheimer JM, Haase GM. Simultaneous pH recordings from multiple esophageal sites in children with and without distal gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7:46-51.
 36. Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:25-9.
 37. Bagucka B, Badriul H, Vandemaele K, Troch E, Vandenplas Y. Normal ranges of continuous pH monitoring in the proximal esophagus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:244-7.
 38. Maldonado A, Diederich L, Castell DO, Gideon RM, Katz PO. Laryngopharyngeal reflux identified using a new catheter design: defining normal values and excluding artifacts. *Laryngoscope* 2003; 113:349-55.
 39. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979; 94:81-6.
 40. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B, Schnell TG et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99:613-20.
 41. Euler AR, Byrne WJ. Twenty-four-hour esophageal intraluminal pH probe testing: a comparative analysis. *Gastroenterology* 1981; 80:957-61.
 42. Quigley EM. 24-h pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: already standard but not yet gold? [editorial]. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1071-5.
 43. Cucchiara S, Santamaria F, Minella R, Alfieri E, Scoppa A, Calabrese F. Simultaneous prolonged recordings of proximal and distal intraesophageal pH in children with gastroesophageal reflux disease and respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1791-6.
 44. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996; 100:395-405.
 45. Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Lepout J, Merrouche M, Geronimi A, Pradaliere A et al. Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10:2255-9.
 46. Gustafsson PM, Kjellman N-I M, Tibbling L. Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal oesophagus. *Arch Dis Child* 1990; 65:1255-8.
 47. Balson BM, Kravitz EKS, McGeedy SJ. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:159-64.
 48. Wenzl TG. Investigating esophageal reflux with the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:261-8.
 49. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53:1024-31.
 50. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120:1588-98.
 51. Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med* 2003; 115:1615-1655.
 52. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2452-8.
 53. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120:1599-606.
 54. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma - Sociedade Brasileira de Alergia, Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 2002; 28:1S-28S.
 55. Buts JP, Barudi C, Moulin D, Claus D, Cornu G, Otte JB. Prevalence and treatment of silent gastro-oesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *Eur J Pediatr* 1986; 145:396-400.
 56. Andze GO, Brandt ML, Vil DS, Bensoussan AL, Blanchard H. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J Pediatr Surg* 1991; 26:295-300.
 57. Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vierucci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:265-70.
 58. Kiljander TO, Laitinen. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adults asthmatics. *Chest* 2004; 126:1490-4.
 59. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978; 41:224-6.
 60. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52:191-205.
 61. Chernow B, Johnson LF, Janowitz WR, Castell DO. Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1979; 24:839-44.
 62. Jack CIA, Calverley PMA, Donnelly RJ, Tran J, Russel G, Hind CRK, Evans CC. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastroesophageal reflux. *Thorax* 1995; 50:201-4.
 63. Gustafsson PM, Kjellman N-I M, Tibbling L. A trial of ranitidine in asthmatic children and adolescents with or without pathological gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J* 1992; 5:201-6.
 64. Tebet, EN. Pesquisa de refluxo gastroesofágico através da pH-metria intra-esofágica de 24 horas em crianças asmáticas [tese de mestrado]. Ribeirão Preto:Universidade de São Paulo; 2000.

65. Meier JH, McNally PR, Punja M, Freeman SR, Sudduth RH, Stocker N et al. Does omeprazole (prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? Dig Dis Sci 1994; 39:2127-33.
66. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? Chest 1998; 114:275-83.

67. Kiljander TO, Salomaa EM, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics. Chest 1999; 116:1257-64.

Correspondência:
Mauro Batista de Morais
Rua Pedro de Toledo, 441
Fone: 0XX-11-5579.5834 / 5579.4351
e-mail: mbmorais@osite.com.br