51 MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

Luiz Fernando Ferreira Pereira

Coordenador do ambulatório de Asma do H. das Clínicas da UFMG, do Centro de tosse – Otorrinocenter e do Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Biocor

Frederico Ozanam De Fuccio

Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da UFMG

Os sistemas digestório e o respiratório têm muitas similaridades e encontram-se separados anatomicamente pela epiglote, pleura e diafragma. Ambos tem a mesma origem embrionária, suprem o organismo de substâncias essenciais à vida, são fundamentais para eliminação de produtos do metabolismo, tem importante papel imunológico e servem de interface com o meio ambiente.

Normalmente estes sistemas permanecem estruturalmente distintos e funcionando de forma integrada para manter a homeostase. Entretanto, durante as doenças, alterações fisiopatológicas de um sistema podem refletir sobre o outro, como acontece, com a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e algumas manifestações respiratórias e otorrinolaringológicas.

A DRGE constitui as manifestações digestivas, usualmente pirose e regurgitação, e extra-esofageanas, especialmente respiratórias e otorrinolaringológicas decorrentes do refluxo gastroesofágico (RGE),[1] figura 1.

A prevalência da DRGE e dos distúrbios respiratórios é muito alta. Estima-se que a asma acometa 10% da população e a que a tosse seja um dos principais motivos de consulta médica.[2] Por outro lado, em inquéritos epidemiológicos, o relato de pirose ocasional chega a 58%; mensal, 21 a 44%; semanal, 10 a 20% e diária 4 a 7%. [3]

Nas últimas décadas, avolumaram–se os estudos associando a DRGE com manifestações bronco-pulmonares e otorrinolaringológicas.[4] Entretanto, devido à escassez de estudos controlados, bem desenhados, e com boa casuística, persistem as controvérsias quanto ao tipo de relação existente entre esses distúrbios. São sugestivos da relação de causa e efeito:

1.a alta incidência de RGE, muito superior a da população geral, em pacientes com distúrbios respiratórios.[5]

2.o fato de muitos sintomas respiratórios serem explicados fisiopatogenicamente pela existência de RGE;[6]

3.a melhora parcial ou completa de algumas manifestações respiratórias após o tratamento da DRGE.

FISIOPATOGENIA

Indivíduos sadios tem períodos curtos de *refluxo fisiológico*, assintomáticos, que não causam lesões da mucosa esofágica, e que ocorrem principalmente no período pós-prandial. No *refluxo patológico*, a frequência e duração desses episódios é maior e o refluxato causa esofagite, com ou sem sintomas.

Em condições normais o gradiente de pressão toraco-abdominal favorece ao refluxo de ácido do estômago para o esôfago. Na DRGE em geral não há hipersecreção de ácido e as lesões estão relacionadas com o tempo de permanência do ácido no esôfago. As principais barreiras anti-refluxo para evitar que o refluxato ascenda e lese o esôfago são:[7]

· **junção esofagogástrica -** esfíncter inferior do esôfago (EIE), ligamento frenoesofágico e crura diafragmática,

· **clareamento esofágico -** peristaltismo primá-

rio e secundário, bicarbonato salivar e saliva,

· **mucosa esofágica** - resistência pré-celular, mucosa, celular e sub-mucosa.

O relaxamento transitório do esfíncter inferior do esôfago (RTEIE) é considerado o maior responsável pelos episódios de refluxo fisiológico e pela maioria dos episódios de refluxo patológico.[7]

Entende-se por RTEIE a queda da pressão do EIE, para valores próximos da pressão intragástrica, não associados aos complexos peristálticos primários, induzidos pela deglutição.

Existem duas grandes teorias, que não se excluem, para explicar as manifestações respiratórias devido à DRGE:

1.teoria do refluxo – o contato direto de conteúdo gástrico aspirado com as vias aéreas, lesaria a mucosa, e

2.teoria do reflexo – o contato do ácido gástrico com a mucosa do esôfago desencadearia reflexo esôfago-bronquial, mediado pelo vago.

A aspiração de conteúdo gástrico para as vias aéreas é conhecida desde a época de Hipócrates. Os fatores predisponentes mais importantes são as doenças esofágicas, distúrbios da deglutição, rebaixamento do nível de consciência e iatrogênias.

O RGE também é um dos fatores predisponentes de aspiração, e tem maior papel em crianças e idosos. Estudos cintilográficos, contrastados, ou que a incluem medida do pH do esôfago proximal, faringe ou traquéia, tem confirmado o papel da aspiração em muitos pacientes com manifestações respiratórias da DRGE. [8,9]

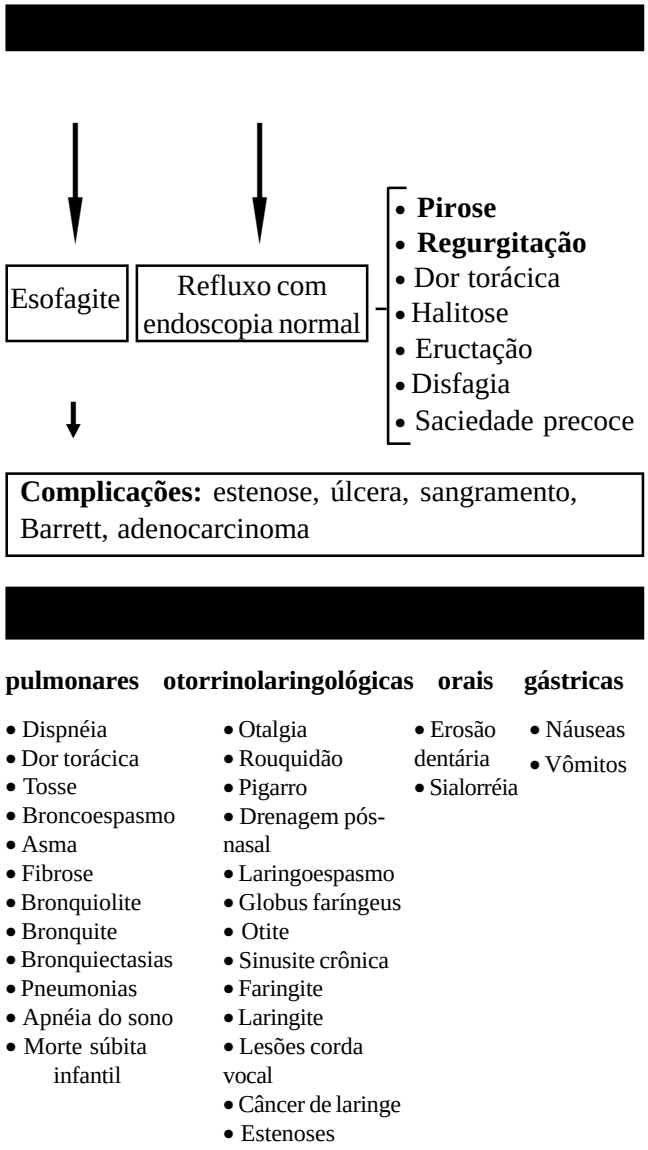
O mecanismo reflexo foi comprovado em vários estudos nos quais a instalação de ácido no esôfago distal causou sintomas respiratórios, obstrução do fluxo aéreo ou aumento da ventilação-minuto.[10.] Esses eventos eram abolidos com a ablação bilateral do vago em gatos, ou o uso de anticolinérgicos e antiácidos em pacientes com manifestações respiratórias devido RGE.

DIAGNÓSTICO DA DRGE

Quando o paciente tem sintomas esofágicos típicos, como pirose e/ou regurgitação, sem complicações, não há necessidade de realização de exames para confirmação da esofagite de refluxo.

A propedêutica se impõe nos casos de má resposta ao tratamento clínico, necessidade de uso prolongado ou de doses elevadas de inibidores da bomba de prótons (IBP) e quando há suspeita de complicações digestivas como estenoses, úlceras, sangramentos, esôfago de Barrett e adenocarcinoma do esôfago, manifestadas por disfagia, dor torácica atípica, anemia, queda do estado geral ou perda de peso. Outra indicação de propedêutica é a avaliação de manifestações respiratórias e otorrinolaringológicas da DRGE, especialmente quando não há sintomas digestivos típicos.

Figura 1 – Manifestações esofágicas e extra-esofágicas da doença do refluxo gastroeosofágico



Os estudos manométricos tem papel limitado na investigação da DRGE.[9] São mais usados para localização do EIE, para posicionamento adequado do eletrodo distal em pHmetria e para avaliação da motilidade esofágica em candidatos a cirurgia anti-refluxo e nos laboratórios de pesquisa.[11]

Em geral a acurácia diagnóstica da endoscopia digestiva alta, exame contrastado do esôfago, teste de perfusão com ácido no esôfago (Bernstein-Baker) e cintilografia é inferior a 50%. A sensibilidade da endoscopia para detectar esofagite aumenta para 90% quando são realizados exames anátomo-patológicos de amostras de biópsia do esôfago.

A pHmetria prolongada do esôfago é considerada o exame padrão ouro para diagnóstico da esofagite de refluxo, especialmente para avaliação de suas manifestações extra-esofágicas.[9] Sua sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade são superiores a 80%.[11]

O exame de pHmetria consiste, na colocação de um eletrodo, por via nasal, a 5 centímetros do EIE, para monitoração ambulatorial do pH do esôfago por um período de 24 horas. Os principais parâmetros que devem ser analisados são: tempo total de exposição ao pH menor que 4 (normal < 4%), número de episódios de refluxo com duração superior a 5 minutos, duração do refluxo mais prolongado, % de tempo com refluxo em decúbito e ortostatismo, escore de DeMeester (normal < 14,7) e relação entre o sintoma que esta sendo avaliado e o episódio de refluxo gastroesofágico. Se o índice de sintomas (IS = número sintomas associados aos episódios de RGE/número total de sintomas X 100) for superior a 50% há boa chance de haver relação entre a DRGE e a manifestação clínica que esta sendo investigada, mesmo que o tempo total de exposição ao ácido seja normal, figura 2.

A pHmetria possibilita ainda, a titulação da dose medicamentos que mantém o pH acima de 4, e com isso a identificação dos pacientes que não estão melhorando devido ao uso de dose insuficiente dos mesmos.

A pHmetria com eletrodo proximal, faríngeo ou traqueal é mais indicada na investigação de manifestações aspirativas de vias aéreas superiores devido a DRGE. No entanto, seu papel ainda é controverso devido problemas técnicos como ressecamento do eletrodo, mudança de sua posição e desconforto do paciente, especialmente com os eletrodos faríngeos e traqueais. Além disso, existem dificuldades de padronização, interpretação e aumento do custo do exame com a colocação de mais um eletrodo. Apesar do grande potencial para detectar refluxo em vias digestivas ou aéreas altas, os estudos com eletrodos proximais devem ser restritos aos serviços de referência e pesquisa.

A pHmetria pode ser normal em pacientes com manifestações extra-esofágicas da DRGE nos casos de refluxo intermitente, de curto período, mas com aspiração e lesões de mucosa ocasionadas pela pepsina e ácido ou devido ao refluxo alcalino.

SINTOMAS RESPIRATÓRIOS QUE PODEM SER CAUSADOS POR DRGE

Chiado – a DRGE pode causar chiado devido broncoespasmo reflexo ou como conseqüência de obstrução mecânica e/ou lesão química das vias aéreas, devido micro e/ou macrospiração, especialmente em asmáticos.

Dispnéia - vários distúrbios podem ser causa isolada, contribuinte ou agravante de dispnéia, como a falta de condicionamento físico, doenças orgânicas e psicossomáticas.

A investigação da causa de dispnéia crônica, inicialmente indeterminada, implica em propedêutica extensa e individualizada que inclui espirometria, teste de broncoprovocação, tomografia computatorizada de tórax, ecocardiograma, teste ergoespirométrico etc.

Berssácola identificou 91% das causas de dispnéia após a realização de extenso protocolo sistematizado de investigação.[12] As causas mais freqüentes foram doenças respiratórias, principalmente asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças difusas do parênquima pulmonar; seguido de doenças cardíacas, incluindo disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; distúrbios psicogênicos como hiperventilação alveolar primária; doenças neuromusculares e obesidade.

A DRGE pode ser causa isolada ou associada de dispnéia em consequência de aspiração de conteúdo gástrico para as vias aéreas, ou devido obstrução do fluxo aéreo consequente a reflexo esôfago-bronquial mediado pelo vago.[6] A tosse e a dor torácica

devido a DRGE também podem contribuir para o surgimento ou piora da dispnéia.

Field SK realizou teste de perfusão ácida do esôfago em 25 pacientes, e demonstrou que a dispnéia na DRGE estaria relacionada com o aumento da ventilação minuto e não com obstrução das vias aéreas[33]. Estes achados explicariam o paradoxo evidenciado em alguns estudos, nos quais o tratamento clínico ou cirúrgico da DRGE melhora os sintomas da asma sem melhorar a função pulmonar.[13,14]

Baseado nos estudos anteriormente citados, é de fundamental importância avaliar a possibilidade de DRGE em paciente com dispnéia crônica inexplicada, especialmente quando são descartadas as causas mais comuns. Embora o teste de perfusão ácida do esôfago, possa ser útil para o esclarecimento diagnóstico, a pHmetria prolongada do esôfago é o teste mais acurado, e único que possibilita relacionar a queda do pH com a queixa da dispnéia durante atividades da vida diária do paciente.

Como veremos com outras manifestações respiratórias da DRGE, a melhora da dispnéia com tratamento anti-refluxo é o único meio de confirmar seu papel etiológico.

Dor torácica - a dor é uma das causas comuns de consulta médica, e uma das principais razões da procura de atendimento em serviços de emergência.

A dor torácica usualmente é decorrente de distúrbios das estruturas e órgãos intra e extra-torácicos, devido doenças respiratórias, cardiovasculares, digestivas e musculo-esqueléticas, causadas por infecção, inflamação ou trauma. Os distúrbios psicossomáticos e/ou psiquiátricos, como Síndrome do Pânico, Hiperventilação Alveolar Crônica, ansiedade e depressão também podem causar ou agravar dor torácica.

A elucidação da causa da dor torácica usualmente não é difícil e se baseia na avaliação clínica detalhada e propedêutica relativamente simples. A DRGE encontra-se envolvida na etiopatogenia de 10 a 90% das dores torácicas e pode simular angina, irradiando-se para membro superior esquerdo e piorando com esforço físico.[15] Esta ampla variação se deve a diferenças na seleção dos pacientes e principalmente na falta de padronização dos critérios diagnósticos

A principal causa da dor torácica na DRGE é a inflamação do esôfago e não os distúrbios da motilidade como se pensava no passado.[15,16] O mecanismo pelo qual a dor torácica devido DRGE simula angina ainda não foi bem estabelecido. Acredita-se que a mesma decorra da estimulação de terminações vagais aferentes na mucosa do esôfago, cuja origem embrionária é comum com as fibras nervosas das coronárias.

Quando a dor torácica é acompanhada de pirose ou regurgitação ácida, dura mais do que 2 horas, e melhora com antiácidos, não é difícil suspeitar de DRGE. Infelizmente quase metade dos pacientes com dor torácica de origem esofageana não tem sintomas típicos de DRGE. Além disto, a DRGE pode ser fator contribuinte de dor em coronariopatas que estão sendo tratados adequadamente e não melhoram.

Em um estudo randomizado, de pacientes com dor torácica não cardíaca, com DRGE comprovada por pHmetria do esôfago, houve melhora total da dor em 81% dos paciente que tomaram omeprazol, e em apenas 6% nos pacientes que receberam placebo.[17]

A maioria dos pacientes com dor torácica devido a DRGE não tem alterações endoscópicas e muitos têm pHmetria dentro dos parâmetros de normalidade. Em alguns pacientes não se demonstra relação entre a dor e a queda do pH, apesar de haver melhora dos sintomas após a supressão ácida. Para dificultar ainda mais, o teste de perfusão com ácido, que geralmente reproduz a dor, tem baixa especificidade.

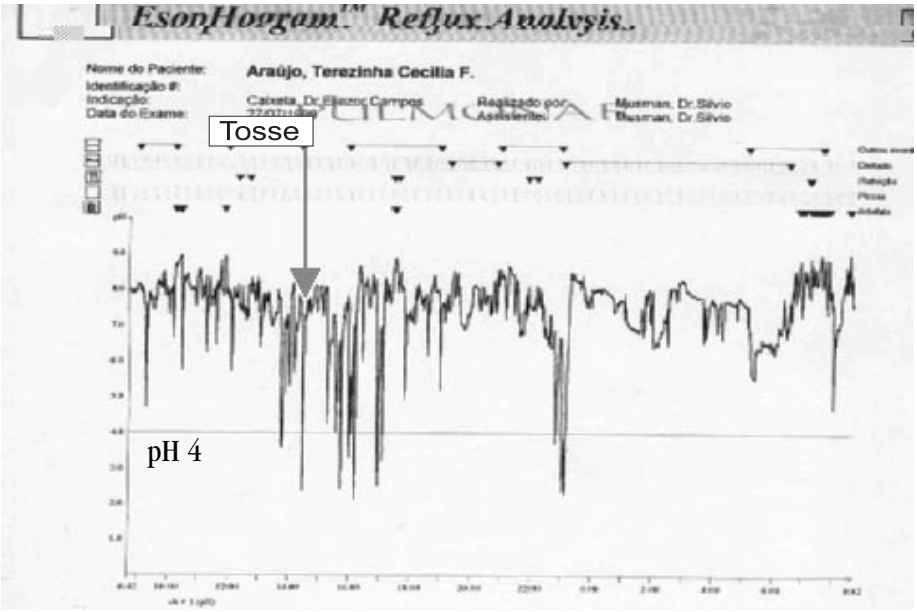
O custo da investigação da DRGE é alto e os exames não tem a acurácia esperada. Recentemente tem sido proposto que na avaliação da dor torácica, comprovadamente de origem não cardíaca, seja realizado "teste com omeprazol" ou equivalente como primeira medida. Esse teste é simples, acessível à maioria dos pacientes, acurado (sensibilidade e especificidade superior a 80%) e tem boa relação de custo-efetividade.[18] O mesmo é considerado positivo quando há melhora de no mínimo 50% da dor após o uso de omeprazol, 40 mg pela manhã e 20 mg ao deitar, por 7 dias. Em pacientes com dor torácica intermitente, com menos de um episódio por semana, estaria indicado o prolongamento do teste para 4 a 8 semanas, no intuito de melhorar sua acurácia.

Ofman demonstrou que 84% dos pacientes com teste do omeprazol positivo e 73% daqueles com pHmetria ou endoscopia alteradas, continuavam assintomáticos após 1 ano de tratamento com omeprazol.[18]

Baseado nos estudos previamente citados, e ape-

sar das restrições, muitos autores tem proposto a realização de exames semi-invasivos como endoscopia digestiva e pHmetria somente para pacientes com teste do omeprazol negativo ou com teste positivo mas sem manutenção da melhora inicial da dor.

Figura 2 - pHmetria prolongada do esôfago em paciente com tosse crônica



Tosse - a tosse é um mecanismo importante de defesa para remoção de secreções ou corpos estranhos das vias aéreas, e um dos sintomas mais comuns que levam o paciente a procurar atendimento médico. Quando prolongada e/ou intensa, além de desagradável para o paciente e seus familiares, pode causar exaustão, rouquidão, distúrbios do sono, incontinência urinária, cefaléia, dor torácica, e ocasionalmente, arritmias, hipotensão, perda da consciência e até fratura de costela.[2]

A maioria dos pacientes que procura especialista para avaliação de tosse crônica já fez várias consultas e exames propedêuticos, sem esclarecimento da etiologia, e muitos receberam tratamentos empíricos sem melhora. [19]

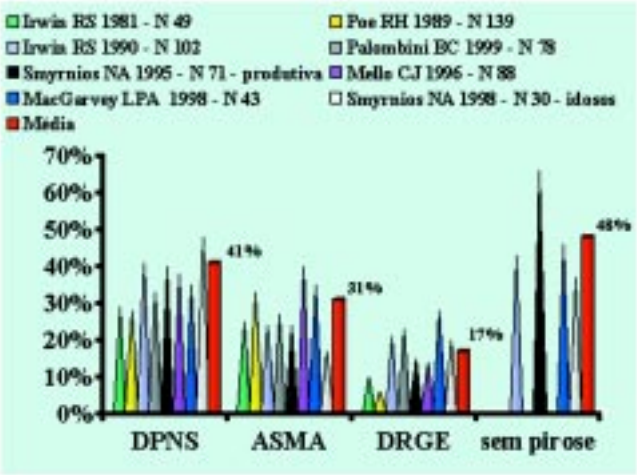
A etiologia da tosse crônica, com duração superior a 3 semanas, habitualmente não é difícil de ser esclarecida em pacientes com quadro clínico, exame físico e/ou anormalidades radiográficas clássicas.

A tosse crônica, usualmente com pouca expectoração, em pacientes não fumantes, que não estejam em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou de beta bloquedadores, e com radiografia do tórax normal, em mais de 90% dos casos é decorrente de uma ou mais das seguintes causas[2] :

- **asma,** com ou sem chiado e dispnéia (tosse variante asma) – 25 a 59%
- **drenagem pós-nasal de secreções** devido rinite e/ou sinusite – 29 a 58%
- **DRGE** com ou sem manifestações digestivas – 6 a 41%.

Em estudo recente, utilizando protocolo extenso de exames, foram avaliados 78 pacientes com tosse crônica, e em quase dois terços dos mesmos havia mais de uma causa de tosse.[19] As causas mais frequentes em ordem decrescente foram: asma (59%), drenagem pós-nasal (58%), DRGE (41%), bronquiectasias (18%) e colapso traqueobrônquico (14%).

Gráfico 1 - Causas da tosse crônica



DPNS – drenagem pós-nasal devido rinosinusite
DRGE – doença do refluxo gastroesofágico

A patogênese da tosse devido à DRGE ainda é controversa. Ing demonstrou que os episódios de tosse induzida por perfusão de ácido no esôfago, eram reduzidos, quando se fazia instilação prévia de lidocaína no esôfago ou inalação de ipratrópio, sugerindo mecanismo reflexo esofagotraqueobrônquico.[20] Para Harding, a tosse se correlaciona com eventos de refluxo distal, mas não com refluxo proximal, usualmente encontra-se associada com esofagite distal e não são evidenciados alterações sugestivas de microaspiração ao exame laringo-broncoscópico.[21] Entretanto, outros autores tem demonstrado redução do pH esôfago proximal, prolongamento do tempo de depuração do ácido no esôfago, reatividade das vias aéreas superiores e laringite posterior, sugerindo o papel etiopatogenico da microaspiração. [21,47]

Em revisão da literatura constatamos que 17% das tosses crônicas eram causadas por DRGE, e que apenas 48% dos pacientes se queixavam de pirose, gráfico 1.

A presença de DRGE sugerido pela clínica, ou demonstrado pelos exames complementares, não significa que este seja a causa da tosse. A tosse por si só pode causar RGE, devido às grandes variações de pressão toraco-abdominal e modificação da curvatura do diafragma durante seus episódios. Somente teremos certeza do diagnóstico quando a tosse desaparecer após tratamento da DRGE.[2]

A pHmetria prolongada do esôfago é o exame mais acurado para avaliação da DRGE, e possibilita a avaliação da relação entre o episódio de refluxo e a tosse.[22] Entretanto, tem baixo valor preditivo de resposta ao tratamento a longo prazo com omeprazol. As maiores indicações da pHmetria durante a investigação da tosse são a tosse de causa indefinida após exame clínico detalhado, estudos de imagem e teste de broncoprovocação, especialmente quando não há queixa de pirose ou regurgitação, e a falta de melhora após tratamento da DRGE com doses usuais de antagonista H2 (AH2) ou IBP.

A DRGE pode ser causa isolada, contribuinte, ou de agravante de tosse e sempre deve ser investigada em todo os casos de tosse crônica de difícil diagnóstico.

DOENÇAS RESPIRATÓRIAS RELACIONADAS COM DRGE

Apnéia do sono e morte súbita na infância - os pacientes com síndrome de apnéia obstrutiva do sono tem maior prevalência de RGE do que a população geral. [23] O refluxo pode ser considerado uma complicação da apnéia obstrutiva do sono em adultos, devido ao aumento do gradiente de pressão toraco-abdominal durante a apnéia, e a melhora com o uso do CPAP nasal.

As crianças com episódios de apnéia, com ou sem risco de vida, também tem maior prevalência RGE.[24] A relação entre a DRGE e a morte súbita infantil é controversa. Em um estudo recente apenas 6% dos recém nascidos tinham episódios de RGE que precediam os episódios de apnéia.[25]

Asma - a asma e a DRGE são doenças muito comuns que poderiam coexistir com ou sem interação direta. A asma pode causar episódios de refluxo gastro-esofágico devido:

• aumento do gradiente pressórico transdiafragmático – maior pressão negativa intratorácica e positiva intra-abdominal durante broncoespasmo ou tosse,

• redução do tônus do EIE - horizontalização do diafragma causado por hiperinsuflação pulmonar, e

• uso de broncodilatadores sistêmicos – reduziriam o tônus do EIE.

A DRGE pode dificultar o controle da asma, devido mecanismo reflexo ou aspiração de conteúdo gástrico para as vias aéreas. Três fatores sugerem relação de causa e efeito entre a DRGE e asma: 1) a maior prevalência de RGE em asmáticos quando comparado com população geral; 2) a explicação fisiopatogenica da piora clínico-funcional de alguns asmáticos devido ao RGE e 3) a melhora do controle da asma após tratamento da DRGE.[6]

O papel da DRGE como agravante de asma é controverso devido às diferenças entre os estudos quanto à seleção da amostra, que usualmente é pequena e heterogênea, falta de grupo controle, falta de padronização do diagnóstico da DRGE, falta de padronização da monitoração e tratamento da asma, falta de medidas objetivas da função pulmonar e supressão ácida insuficiente ou de curta duração.[4]

A prevalência de RGE em asmáticos varia de 33 a 90%, dependendo da acurácia do método diagnóstico utilizado[4,21] Os asmáticos tem mais pirose, menor pressão do EIE, e maior porcentagem de pHmetria

Quadro 1- Bases para o tratamento da DRGE

Doença crônica - recidiva > 80% após suspensão dos medicamentos

- educar o paciente sobre natureza, evolução e alternativas de tratamento

O tratamento é eficaz, em geral prolongado, intermitente ou contínuo

- deve ser individualizado, avaliar: adesão, benefícios, riscos, custo,
- hierarquia de eficácia: IBP alta dose > IBP dose padrão > IBP metade da dose > AH2 dose alta > AH2 dose padrão > cisaprida > antiácidos
  - em etapas descendentes (step-down), cada uma com duração de 4 a 8 semanas o encontrar a dose mínima eficaz de manutenção
- pesar custos/riscos/benefícios de fundoplicatura laparoscópica X IBP altas doses e/ou pelo resto da vida

Faltam evidências sobre o papel das mudanças do estilo de vida

- medidas rígidas podem piorar a qualidade de vida
- são mais eficazes na doença leve ou com manifestações aspirativas ?
- tem menor valor quando são usados IBP

IBP – inibidor da bomba de prótons, AH2 – antagonista do receptor H2

anormal do que os indivíduos sem asma.[26,27] Harding revisou 3 estudos, que incluíam 448 asmáticos, e encontrou uma prevalência de pirose de 72%.[4] Muitos asmáticos tem refluxo gastroesofágico "silencioso", sem manifestações digestivas típicas, que também pode prejudicar o controle da asma.[13]

A DRGE pode piorar o controle da asma devido broncoespasmo reflexo mediado pelo vago, micro-aspiração, aumento da reatividade brônquica, ou aumento da ventilação minuto.

Harding demonstrou que em asmáticos com DRGE, após a perfusão de ácido no esôfago, há redução do pico de fluxo expiratório e aumento da resistência das vias aéreas.[10] Essas alterações não dependiam de alterações no pH proximal do esôfago e se acentuaram apesar da depuração do ácido. Em outro estudo, que incluiu 164 asmáticos com DRGE sintomática, foi evidenciado que 79% dos sintomas respiratórios da asma eram associados com queda do pH do esôfago distal.[27] Estes resultados sugerem mecanismo reflexo, e que a micro-aspiração não teria papel significante como fator de piora da asma.

Apesar desses resultados não se pode excluir o papel da microaspiração como fator de piora da asma em pacientes com DRGE. Jack avaliou asmáticos graves, e detectou queda acentuada do pico de fluxo expiratório durante alguns episódios de queda do pH da traquéia.[28]

Field revisou criticamente o papel do RGE sobre a função pulmonar em 312 asmáticos que estavam incluídos em 18 estudos.[29] O efeito da perfusão ácida sobre o volume expiratório forçado no 1º segundo (Vef1), bem como sobre a resistência das vias aéreas foi mínimo e em pequena porcentagem dos pacientes. Entretanto, o pequeno número de pacientes por estudo e a avaliação precoce dos resultados podem ter reduzido o papel do RGE sobre a função pulmonar. Além disso, o fato do refluxo ser apenas um dos possíveis fatores desencadeantes de asma e a manutenção das drogas anti-asmáticas poderiam ter mascarado efeito mais significativo.

A reatividade das vias aéreas aumenta devido ao RGE, tanto por via reflexa vagal, quanto por contato direto do ácido com a mucosa traqueobrônquica.[30] A micro-aspiração intermitente, pode causar inflamação, e aumento da reatividade das vias aéreas, sem haver alteração da pHmetria do esôfago.

Em um estudo recente, 36% dos pacientes com DRGE e sem sintomas de asma, tinham hiperreatividade brônquica, quando comparado com apenas 7% de um grupo controle de indivíduos sadios.[31] Em outro, foi demonstrado que a perfusão de ácido no esôfago aumenta a reatividade das vias aéreas.[32]

O desconforto torácico e a estimulação reflexa devido ao refluxo de ácido para o esôfago distal desencadeiam aumento da ventilação minuto e dificuldade respiratória (dispnéia) sem haver queda de função pulmonar.[33] Esse mecanismo seria uma das explicações para a falta de correlação entre sintomas e função pulmonar na asma, tanto no teste de infusão de ácido no esôfago quanto na resposta ao tratamento da DRGE em asmáticos.

Existem evidências que asmáticos com DRGE tem desregulação autonômica, que causa alta resposta vagal, redução da pressão do EIE e aumento dos episódios de RTEIE. [4]

A DRGE destaca-se como um dos fatores mais importantes de piora da asma de difícil controle, e por

isso deve ser avaliada de rotina, inclusive em pacientes sem sintomas digestivos típicos de RGE.[34]

A confirmação da DRGE não significa que há relação direta entre a piora do controle da asma e o refluxo. Não existem exames suficientemente acurados para avaliar a relação direta entre a asma e a DRGE. A pHmetria do esôfago é muito útil e permite a avaliação da relação entre os sintomas e a queda do pH no esôfago proximal e distal.

Embora a prevalência de RGE em asmáticos seja muito alta, a DRGE deve ser considerada apenas um dos fatores desencadeantes e/ou agravantes da asma. Devido às dificuldades de comprovar a relação entre a DRGE e a asma Harding propõe teste terapêutico, que consiste na monitoração clínica e funcional da asma, antes e após omeprazol, ou equivalente, 20 mg bid, por 3 meses, em todo paciente sem controle adequado da asma, ou com necessidade de altas doses de medicamentos.[6] Se houver melhora do controle da asma o teste seria considerado positivo, e se instituiria tratamento de manutenção da DRGE. Se não houver melhora da asma, o teste seria considerado negativo, e o paciente faria pHmetria usando a mesma dose de omeprazol. Se a pHmetria fosse normal, estaria excluída a DRGE, se persistisse alterada, estaria indicado aumento da dose de omeprazol e novo teste terapêutico por mais 3 meses.

Fibrose Cística, bronquite crônica, bronquiectasias e bronquiolites - a incidência de DRGE é maior nos portadores de fibrose cística do que na população geral. O conteúdo gástrico refluído pode piorar a função pulmonar por via reflexa após contato do ácido com o esôfago ou por seu contato direto com a mucosa das via aéreas após aspiração. A microaspiração prolongada poderia acelerar a progressão da fibrose cística.

A aspiração de conteúdo gástrico para as vias aéreas é sabidamente uma das causas de bronquite, bronquiectasias e bronquiolite, cujas lesões dependem do volume, freqüência e acidez do refluxato. Entre as doenças que causam aspiração destaca-se a DRGE. A DRGE pode passar desapercebida quando causa microaspirações intermitentes, em pacientes sem sintomas digestivos.

A prevalência de DRGE em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica é alta; entretanto, faltam estudos que definam qual a verdadeira relação entre essas doenças.[35]

Fibrose pulmonar - as doenças difusas do parênquima pulmonar formam um grupo heterogêneo de doenças, com centenas de causas, que acometem tanto o interstício quanto os alvéolos pulmonares.

É indiscutível que a aspiração de conteúdo gástrico para as vias aéreas causa lesões pulmonares agudas e crônicas, e que estas podem progredir para fibrose nos pulmões. Em um estudo, foi demonstrado maior incidência de cicatrizes radiológicas pleuropulmonares em pacientes com DRGE com regurgitação e grandes hérnias hiatais, do que naqueles que não tinham estes achados.[36]

Alguns autores sugerem que a fibrose pulmonar idiopática decorra da associação entre predisposição genética e exposição a fatores agressivos, como vírus, bactérias, gases, poeiras e mesmo aspiração de ácido gástrico em pacientes com DRGE. Estudo recente mostra alta prevalência de RGE, em sua maioria sem pirose, em pacientes com fibrose pulmonar idiopática quando comparado com pacientes com fibrose de outra etiologia.[37]

Não há dúvidas da coexistência entre DRGE e fibrose pulmonar, mas o papel do RGE precisa sem melhor definido, em estudos controlados com grande casuística.

Pneumonias - a DRGE pode ser uma das causas de pneumonia aspirativa e recorrentes e tem maior importância nas crianças pequenas e idosos, em virtude da aspiração crônica e silenciosa.[38]

Os estudos contrastados, cintilográficos e de pHmetria do esôfago, incluindo medida do pH proximal, e a vídeofluoroscopia da deglutição, são úteis na confirmação do diagnóstico e para definição da estratégia da terapêutica das pneumonias aspirativas. Os mesmos devem ser utilizados de acordo com indicações específicas, disponibilidade, custos e limitações de acurácia.

TRATAMENTO CLÍNICO DA DOENÇA DA DRGE

Noções gerais - os pacientes com sintomas típicos da DRGE e sem complicações, podem ser tratados sem confirmação diagnóstica, enquanto os demais, especialmente aqueles com história prolongada (maior risco de esôfago de Barrett), recidivas freqüen-

Figura 3 - Tratamento da doença do refluxo gastroesofágico

Fundoplicatura laparoscópica ou por laparotomia • Indicações clássicas – complicações, falta de resposta ao tratamento clínico • Novas indicações - resposta ao tratamento com necessidade altas doses de IPB ou de uso prolongado
Inibidores da bomba de prótons (IBP) • Medicação de escolha para a maioria dos pacientes • Mais eficazes e com melhor relação de custo/benefício • Em doses equivalentes omeprazol ≅ lansoprazol ≅ pantoprazol ≅ rabeprazol
Antagonistas dos receptores H2 e/ou drogas procinéticos • Eficazes em 50 a 60% dos pacientes e melhores na DRGE leve • Associação aumenta pouco a eficácia e muito nos custos • Cisaprida pode causar arritmias devido aumento do intervalo QT
Antiácidos quando necessário para alívio da pirose **Mudanças do estilo de vida** • Faltam mais evidências sobre o seu papel • Medidas rígidas podem piorar a qualidade de vida • São mais eficazes na doença leve ou com manifestações extra-esofágicas • Tem pouco impacto em pacientes usando inibidores da bomba de prótons

tes, manifestações extra-digestivas ou complicações, precisam de propedêutica, que inclui freqüentemente a endoscopia e/ou pHmetria de esôfago.[7]

As metas do tratamento da DRGE incluem o alívio dos sintomas, cicatrização das lesões e prevenção de recidivas e complicações. Com o tratamento adequado ocorre alívio da pirose em poucos dias, enquanto a melhora dos sintomas extra-digestivos pode demorar semanas ou meses.

Embora o tratamento da DRGE seja muito eficaz, estima-se que a taxa de recidiva, após a suspensão ou redução da dose de medicamentos, seja de 80% no prazo de 6 meses, quadro 1.

O tratamento da DRGE consiste em quatro etapas - modificações do estilo de vida, uso de procinéticos e/ou AH2, uso de IBP e cirurgia anti-refluxo, figura 3.

Modificações do estilo de vida - muitos estudos tem preconizado modificações do estilo de vida como medida inicial de tratamento da DRGE, embora não exista confirmação da sua eficácia e do seu impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes.[7,11]

As modificações do estilo de vida devem ser individualizadas e orientadas com bom senso. As principais medidas são: elevar cabeceira 15 cms; evitar decúbito lateral direito (aumentaria os episódios de refluxo); evitar comer alimentos ou beber líquidos 3 hs antes de deitar, evitar refeições volumosas e/ou gordurosas; evitar café, álcool e tabaco; evitar alimentos que possam desencadear ou piorar os sintomas; evitar medicamentos que possam piorar o refluxo como teofilina, bloqueadores de cálcio, sedativos, alendronato, e anticolinérgicos, e perder peso, se o mesmo estivar acima do normal.

Supressão ácida e procinéticos – o tratamento da DRGE se baseia na redução da acidez do estômago. Em uma revisão de 33 estudos randomizados, incluindo 3000 pacientes, a taxa de melhora dos sintomas e de cicatrização da esofagite foi de 27%/24% com placebo, 60%/50% com AH2 e 83%/78% com IBP, respectivamente.[7,11]

O uso de AH2 é limitado pela baixa eficácia em casos mais graves, necessidade de múltiplas doses diárias, desenvolvimento de taquifilaxia e interações farmocodinâmicas com alimentos e outros medicamentos, especialmente a cimetidina, que reduz o metabolismo de teofilina, warfarin, fenitoina e procainamida.

Os procinéticos melhoram a motilidade gastroesofágica, particularmente o esvaziamento gástrico e a pressão do EIE, sem melhorar o RTEIE. São eficazes em 50% dos pacientes com DRGE, requerem de 2 a 4 tomadas por dia, e com raríssimas exceções, são ineficazes na terapia de manutenção. A cisaprida aumenta o intervalo QT, especialmente quando associada a macrolídeos e imidazólicos, e raramente se justifica sua utilização, isoladamente ou em associ-

ação, quando são considerados os custo, benefício e riscos em relação ao uso de IBP.[7]

Os IBP, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol, são medicamentos de escolha para tratamento da DRGE, tanto na fase aguda, para alívio de sintomas e cicatrização das lesões, quanto na fase de manutenção, para prevenção de recidivas.[7] Tem eficácia superior a 80%, mesmo quando usados em pacientes com esofagite grave. Os IBP são mais eficazes do que os AH2, aliviam mais rapidamente os sintomas, previnem complicações, mantém os pacientes em remissão, e tem melhor relação de custo/benefício.

A maioria dos pacientes com DRGE necessita de apenas uma dose matinal, em jejum, de IBP, para seu tratamento de manutenção. Em pacientes com predomínio de sintomas noturnos, poderá ser útil a troca da dose matinal para antes do jantar, ou antes de dormir, ou acrescentar uma segunda dose IBP antes do jantar.

Esquema de tratamento - o esquema de etapas descendentes (step-down) é o mais adequado quando o objetivo é aliviar rapidamente os sintomas e otimizar o controle da DRGE, figura 3.[7] Iniciar o tratamento com dose dobrada de IBP, e reduzi-la cada 4 a 8 semanas, até a dose mínima eficaz ou retirada completa da medicação.[7] Muitos pacientes necessitarão de dose de manutenção por longos períodos, às vezes por toda a vida, enquanto outros, de tratamentos intermitentes com AH2 ou IBP em doses baixas.

Tratamento das manifestações respiratórias da DRGE - apesar dos avanços recentes, o manejo diagnóstico e terapêutico das manifestações respiratórias da DRGE permanece controverso. Isto decorre em parte, pela falta de método diagnóstico acurado para confirmação da DRGE e escassez de estudos bem desenhados.

Os pacientes com manifestações respiratórias da DRGE usualmente necessitam de maiores doses de IBP, para controlar seus sintomas, demoram de 4 a 12 semanas para atingir o pico de resposta clínica, e em geral tem melhora inferior à obtida no controle da pirose, figura 4.

Em pacientes sem resposta clínica ao tratamento adequado da DRGE, por 8 a 12 semanas, reconsiderar o diagnóstico de DRGE como causa de manifestações respiratórias, antes de avaliar a possibilidade de falência do tratamento clínico e indicar cirurgia. [11]

A maioria dos estudos sobre tratamento da tosse devido à DRGE não é controlado, tem pequena casuística, não utiliza IBP, e a resposta positiva ao tratamento varia de 70 a 100%.[39]

Em um estudo controlado com placebo, apenas 35% dos pacientes com tosse crônica e pHmetria alterada, tiveram melhora após tratamento com omeprazol 40 mg bid. Entretanto, nos estudos não controlados, o tratamento da DRGE com omeprazol, ou equivalente, pelo menos 20 mg bid, mostram melhora da tosse crônica na maioria dos pacientes.

O pico de melhora da tosse pode demorar alguns meses para ser atingido, dependendo de sua fisiopatogenia, tipo de lesão ácida devido à DRGE e concomitância de outros distúrbios. Por esse motivo não considerar fracasso do tratamento clínico antes do uso da medicação por no mínimo 3 meses.

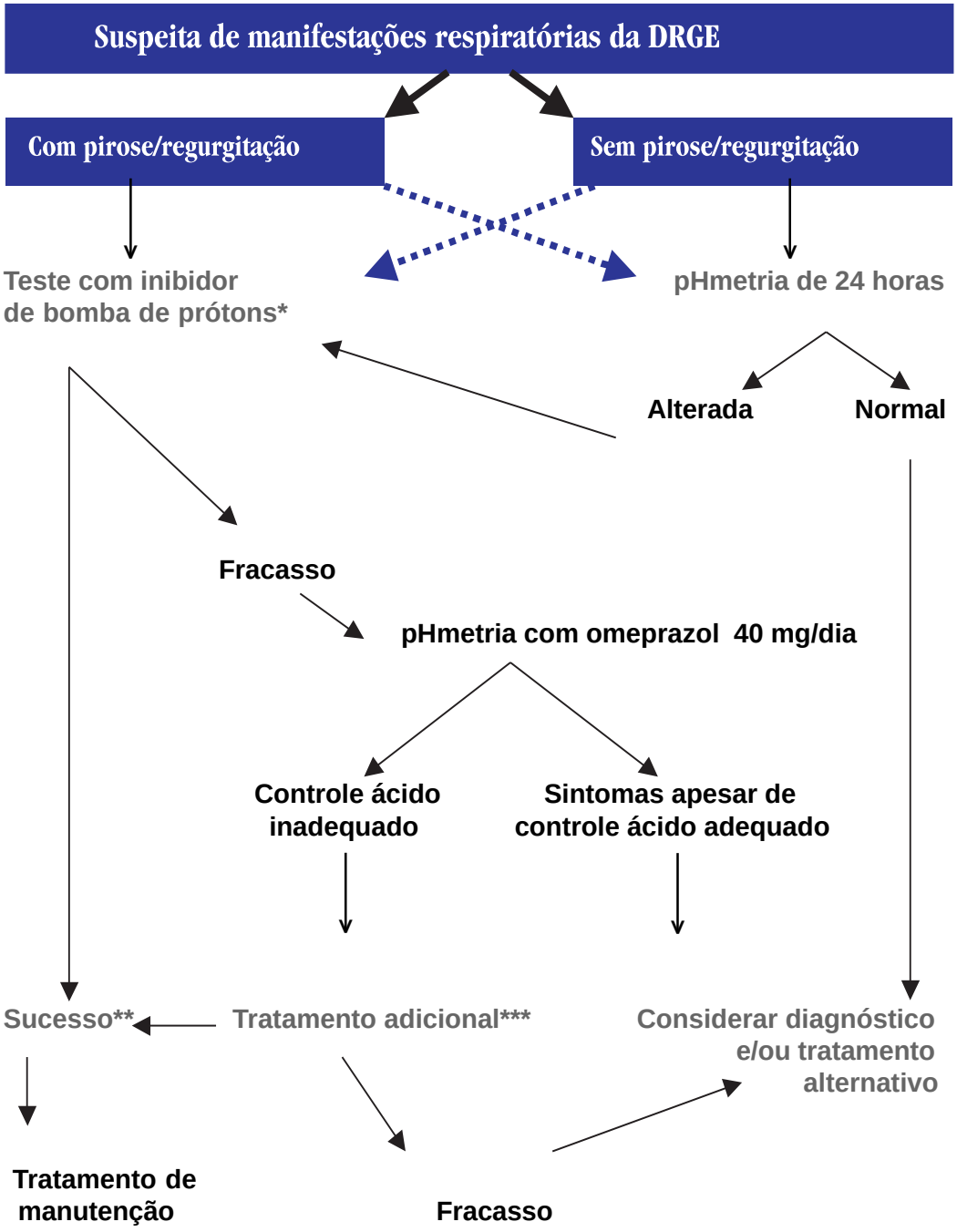
As controvérsias não são menores em relação ao papel do tratamento da DRGE e a melhora da asma. Nos últimos anos foram publicadas duas grandes revisões sobre o impacto do tratamento da DRGE e o controle da asma. Na primeira, de 1998, conclui-se que o tratamento melhora os sintomas em 69%, reduz o uso de medicação para asma em 62%, melhora o pico de fluxo vespertino em 26% e não melhora os demais parâmetros funcionais.[40] Na segunda, de 2001, concluiu-se que o tratamento da DRGE não melhora consistentemente os sintomas da asma, o uso de medicações ou a função pulmonar. [48]

O uso de IBP aliado à melhora do desenho e método dos estudos tem diminuído as dúvidas sobre o papel do tratamento da DRGE e a melhora do controle da asma. Levin publicou o 1º estudo duplo-cego e cruzado, que demonstrou melhora da qualidade de vida e do pico de fluxo expiratório em asmáticos tratados com omeprazol quando comparados com placebo.[41]

Harding demonstrou que o pico de melhora da asma ocorreu apenas no terceiro mês de tratamento da DRGE e que 30% dos pacientes precisavam de mais de 20 mg de omeprazol para suprimir a acidez gástrica. Os principais fatores preditivos de melhora da asma, foram a queixa de regurgitação ácida pelo menos uma vez por semana e queda do pH do esôfago proximal.[8]

Em outro estudo, omeprazol, 40 mg/dia, foi superior ao placebo no controle dos sintomas noturnos.[13] Não houve melhora da função pulmonar e os

Figura 4 - Teste diagnóstico-terapêutico das manifestações respiratórias da DRGE



***** Omeprazol, ou equivalente, 20 mg, antes do café da manhã e do jantar por 2 a 3 meses.
A duração do teste pode ser de 1 a 4 semanas em caso de dor de origem não cardíaca. Monitoração clínica e funcional rigorosa (quando indicada)
****** Manter dose mínima eficaz por longo período.
******* Aumentar a dose de omeprazol, ou equivalente, ou acrescentar antagonista H2, ao deitar, em caso de predomínio de sintomas noturnos.

Cirurgia anti-refluxo - avaliar custo/risco/benefício em cada caso
- ·Sucesso - maior em pacientes com boa resposta clínica e sem distúrbios da motilidade
- ·Indicações - necessidade de tratamento prolongado, má adesão ao tratamento, em especial devido ao alto custo, e complicações da DRGE

Baseado em Katz PO 2000 e DeVault KR 2000

pacientes com DRGE mais grave tiveram maior resposta ao tratamento.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DRGE

A maioria dos pacientes com DRGE tem boa resposta ao tratamento clínico e não tem doença progressiva. Existem poucos estudos randomizados comparando a eficácia e custos do tratamento clínico com o cirúrgico. A cirurgia anti-refluxo por laparotomia foi mais efetiva do que tratamento com AH2 ou omeprazol 20 mg.[42] Entretanto, quando se ajustou a dose de omeprazol, de acordo com os sintomas, os resultados do tratamento clínico e cirúrgico foram idênticos.

O tratamento com IBP e a cirurgia anti-refluxo são estratégias muito eficazes para controle da DRGE.[7] Existem ainda incertezas quanto à segurança da medicação quando usada por mais de 20 anos, assim como a durabilidade das cirurgias anti-refluxo.

Há três décadas atrás, a maior indicação de cirurgia anti-refluxo eram as complicações e a má resposta ao tratamento clínico. Hoje, na era dos IBP, a terapêutica cirúrgica está reservada principalmente, e ironicamente, para os pacientes que respondem bem ao tratamento clínico.

Os melhores candidatos para a cirurgia seriam os pacientes com esofagite grave, relutantes em aceitar o tratamento clínico prolongado; pacientes jovens, com sobrecarga financeira, devido a necessidade de altas dosagens de IBP para controlar sintomas e evitar complicações, e pacientes com manifestações extra-esofágicas, especialmente as decorrentes de mecanismos aspirativos, que respondem apenas a altas doses de IBP, ou que não suportam mais o tratamento prolongado.[7.]

O sucesso da cirurgia depende de cirurgião competente e experiente, paciente motivado, com DRGE bem estabelecida e sem alterações da motilidade esofágica, após avaliação por endoscopia, pHmetria de 24 horas e manometria esofágicas.

A cirurgia vídeolaparoscópica tem resultados de curto prazo, semelhantes ao da cirurgia convencional, com as vantagens inerentes do acesso laparoscópico. Entretanto, a fundoplicatura laparoscópica, total ou parcial, associada a hiatorrafia não é desprovida de complicações. Os estudos relatam flatulência em 30 a 47% dos pacientes e disfagia transitória, com duração inferior a 3 meses, em até 80% dos pacientes.[7] Outras complicações menos freqüentes são náuseas transitórias, diarréia, síndrome do gás preso (*gas bloat*) e hérnia hiatal paraesofágica e disfagia persistente.

Para Savassi-Rocha, a cirurgia laparoscópica tem a mesma eficácia de controle de sintomas (estudos com seguimento inferior a 3 anos), tem maior morbidade e menor mortalidade, tem menor custo e proporciona ao paciente a mesma qualidade de vida a longo prazo que a em cirurgia convencional.[7] Entretanto, os autores salientam, que os estudos que comparam estas vias não permitem conclusões definitivas por serem em sua maioria sem randomização, retrospectivos, sem avaliação pós-operatória objetiva e com tempo seguimento pós-operatório inferior a 5 anos.

Cirurgia anti-refluxo nas manifestações respiratórias – os resultados são bons, mas inferiores aos obtidos no controle dos sintomas digestivos. Em um estudo recente o controle das manifestações laríngeas foi de 78%, pulmonares de 58% e dor torácica atípica de 48% com a realização da fundoplicatura laparoscópica.[43]

Em revisão de 6 estudos, não controlados, a melhora da tosse após cirurgia do refluxo variou de 56% a 100%.[39] Foram considerados preditores de melhores resultados cirúrgicos a boa resposta ao tratamento clínico, pHmetria proximal e distal alteradas e ausência de distúrbios de motilidade.

Existem poucos estudos sobre cirurgia laparoscópica em pacientes com DRGE e tosse. Allen demonstrou melhora acentuada tosse, com redução de escore clínico de 8 para zero, em 119 pacientes que foram submetidos a fundoplicatura laparoscópica.[44]

O papel da cirurgia anti-refluxo no controle da asma também é polêmico, devido escassez de estudos prospectivos bem desenhados e controlados.

Field revisou criticamente os estudos sobre cirurgia anti-refluxo em asma publicados até 1998.[45] Foram avaliados 24 estudos, dois controlados, e 22 relatos de casos, revisões retrospectivas ou não controlados. Na avaliação global a cirurgia anti-refluxo melhorava os sintomas digestivos, os sintomas da asma, a função pulmonar e reduzia a necessidade de medicação anti-asmática em 90%, 79%, 27% e 88% dos pacientes, respectivamente. Estes resultados são parecidos aos obtidos com tratamento clínico em revi-

são do mesmo autor, publicada em 1998.[40]

Bowrey, em revisão recentemente publicada, concluiu que a cirurgia melhora os sintomas da asma e a função pulmonar, em 90% e 30% dos asmáticos, respectivamente.[46]

Enquanto aguardamos estudos bem desenhados, que incluam grupo controle, que definam os critérios de escolha entre o tratamento clínico ou cirúrgico, que utilizem IBP, em dose adequada, por tempo prolongado e cujos resultados seja monitorados clínica e funcionalmente (quando indicados), a opção entre tratamento clínico ou cirúrgico deve ser um processo contínuo, levando-se em conta a eficácia, custos, experiência do cirurgião e opinião pessoal do paciente.

Referência bibliográfica

1.Fennerty MB. Gastroesophageal reflux disease. Extraesophageal gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Clin 1999; 28: 861- 73

2.Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, American Collegy of Chest Physicians, Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia e Sociedade Brasileira de Gastroenterologia. I Consenso Brasileiro de Tosse. J Pneumol 1998; 24: S1- S10.

3.Johanson JF. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries. Am J Med 2000; 108: 99s-103s.

4.Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 2000; 95: s23- s32.

5.Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Chest 1994; 106: 793- 96.

6.Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 251- 9.

7. Paula Castro L, Savassi-Rocha PR, Cunha Melo JR, Costa MMB. Tópicos gastroenterologia . Rio de Janeiro: Medsi, 2000: 243- 69.

8.Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. Am J Med 1996; 100: 395- 405.

9.Younes Z, Johnson DA. Gastroesophageal reflux disease. Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Clin 1999; 28: 809-30.

10.Harding SM, Schan CA, Guzzo MR, et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. Is microaspiration a factor? Chest 1995; 108: 1220- 27.

11.DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines and treatment of gastroesophageal reflux disease. AM J Gastroenterol 1999; 94: 1434- 42.

12.Berssácola SH, Pereira CAC, Cruz e Silva RC, Ladeira RM. Dispnéia crônica de causa indeterminada: avaliação de um protocolo de investigação em 90 pacientes. J Pneumol 1998; 24: 283- 97.

13.Kiljander TO, Saloma EM, Hietanem EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics. A double blind, placebo-controlled crossover study with omeprazol. Chest 1999; 116: 1257- 64.

14.Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F et al. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. Chest 1991; 99: 1330- 35.

15.Voskuil JH, Cramer MJ, Breumelhof R, Timmer R, Smout AJPM. Prevalence of esophageal disorders in patients with chest pain newly referred to the cardiologist. Chest 1996; 109: 1210- 14.

16.Singh S, Richter JE, Hewson EG et al. The contributing of gastroesophageal reflux to chest pain in patients with coronary artery disease. Ann Intern Med 1992; 117: 824- 30.

17.Achem SR, Kolts BE, MacMath et al. Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest and gastroesophageal reflux. Dig Dis Sci 1997; 42: 2138- 45.

18.Ofman J, Gralnek I, Udani J, Fennerty B, Fass R. The cost-effectiveness of the omeprazol test in patients with noncardiac chest pain.Am J Med1999;107:219- 27.

19.Palombini BC, Villanova CAC, Araújo E, Gastal OL, Carneiro D, et al. A pathogenic triad in chronic cough. Chest 1999; 116: 279- 84.

20.Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Pathogenesis of chronic persistent cough associate with gastroesophageal reflux. Am J Respir Crit Care Med 1994; 102: 1668- 71.

21.Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. Chest 1997; 111: 1389- 1402.

22.Ing AJ. Cough and gastroesophageal reflux. Am J Med 1997; 103 (supll): 91s- 96.s

23.Graf KI, Heinmann S, Korber S, Dorow P, Hampel KE. Gastroesophageal reflux in patients with sleep apnea syndrome. Z Gastroenterol 1995; 33: 689- 93.

24.Sheikh S, Stephen TC, Sisson B. Prevalence of gastroesophageal reflux in infants with brief apneic episodes. Can Respir J 1999; 6: 401- 4.

25.Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastreoesophageal reflux and apnea in infants. J Ped 2000; 137: 321- 6.

26.Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in the asthma. Chest 1996; 109: 316- 22.

27.Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics. Respiratory symptom correlation with esophageal acid events. Chest 1999; 115: 654- 59

28.Jack CIA, Calverly PMA, Donnely RJ, Tran J, Russel R et al. Simultaneous tracheal na esophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-esophageal reflux. Thorax 1995; 50: 201-4.

29.Field SK. A critical review of the studies of the effects of

simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. Chest 1999; 115: 848- 59.
30.Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J, Merrouche M, Geronimi A, et al. Gastro-esophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reativity in asthma. Eur Respir J 1997; 10: 2255- 9.
31.Bagnato GF, Giacobbe S, De Pasquale R et al. Bronchial hyperresposiveness in subject with gastroesophageal reflux. Respiration 2000; 67: 507- 9.
32.Wu D, Tanifugi Y, Kobayshi, et al. Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. Chest 2000; 118: 1553- 6.
33.Field SK, Evans JA, Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1058- 62.
34.Pereira LFF. Asma de difícil controle. In: Morrone N, Nakatani J, Cukier A. Pneumologia - Atualização e Reciclagem. São Paulo, Atheneu, 1997: 140-150.
35.Mokhlesi B, Morris AL, Huang C-F, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp D. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. Chest 2001; 119: 1043- 48.
36.Raiba I, Manner R, Hietanen E, Hartiala J, Sourander L. Radiographic pulmonary changes of gastro-eosophageal reflux disease in elderly patients. Age Ageing 1992; 21: 250- 5.
37.Tobin RW, Pope II CE, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1804- 08.
38.Kibuchi R, Watabe N, Konno T, et al. High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 251- 53.
39.Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. Am J Gastroenterol 2000; 95: s10- s14.
40.Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy asthma in asthmatics with gastroesphageal reflux? A critical review of the literature. Chest 1998; 114: 275- 83.
41.Levin TR, Sperling RM, McQuaid KR. Omeprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol. 1998; 93: 1060-63.
42.Lundell L, Dalenback J, Hatlebakk J et al. Omeprazole or antireflux surgery (APS) in the long term management of gastroesophageal reflux disease: results of a multicenter, randomized clinical trial. Gastronterol 1998; 114: A 207.
43.So JBY, Zeitles SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. Surgery 1998, 124: 28- 32.
44.Allen C, Anvari M. Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. Thorax 1998; 5: 963- 68.
45.Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. Chest 1999; 116: 766- 74.
46.Bowrey DJ, Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux disease in asthma. Ann Surg 2000; 231: 161- 72.