

TANIA MARIA MENDES QUINTELLA

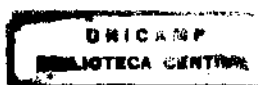
**AVALIAÇÃO DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO
NA MORBIDADE DE LACTENTES CHIADORES
ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS**

TESE apresentada à FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS da
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP -
para obtenção do título de **DOUTOR EM MEDICINA**, área de **MEDICINA INTERNA**.

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.

CAMPINAS, SÃO PAULO – 1997.



UNIDADE	30
N.º CHAMADA:	7/UNICAMP
	Q45a
V.	Ex.
TOMBO BC/	42752
PROC.	161278/00
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	18/10/00
N.º CPD	

CM-00147011-4

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Q45a

Quintella, Tania Maria Mendes

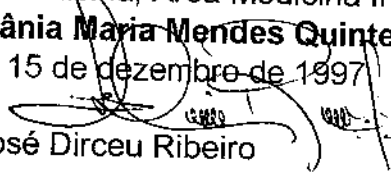
“Avaliação do refluxo gastroesofágico na morbidade de lactentes chiadores atópicos e não-atópicos” / Tania Maria Mendes Quintella. Campinas, SP : [s.n.], 1997.

Orientador : José Dirceu Ribeiro

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Asma em crianças. 2. Doenças respiratórias infantis. 3. Bronquite em crianças. 4. Refluxo gastroesofágico. I. José Dirceu Ribeiro. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Este exemplar corresponde à versão final
da Tese de Doutorado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em Medicina da
Faculdade de Ciências Médicas da
UNICAMP, para obtenção do título de
Doutor em Medicina, Área Medicina Interna
da aluna **Tânia Maria Mendes Quintela**.
Campinas, 15 de dezembro de 1997

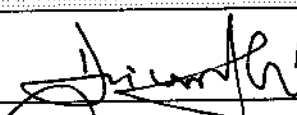
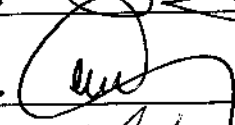
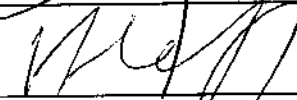
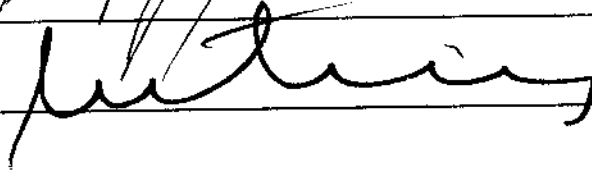
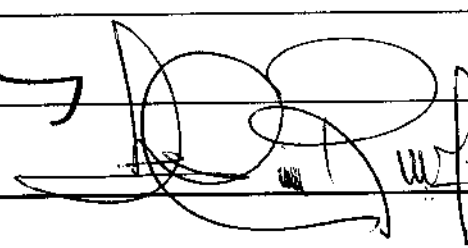

Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro
Orientador

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador(a): Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

Membros:

1. 
2.  *Dr. M. S. Marluce do Santos Vilela*
3. 
4. 
5. 

Curso de pós-graduação em Medicina, área Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 15/12/97

DEDICATÓRIA

DEDICO ESTA TESE

A LÍCIA, MINHA MÃE;

A WALTER, MEU PAI;

A TUANE, MINHA FILHA ,

E ÀS DEMAIS CRIANÇAS

QUE TANTO ME ENSINARAM

SOBRE SIBILÂNCIA PRECOCE

E REFLUXO GASTROESOFÁGICO.

AGRADECIMENTOS

Esta tese não existiria se aqueles abaixo relacionados não houvessem deixado suas marcas nela, e sem dúvida, muito mais em mim. As pessoas estão citadas na ordem cronológica de sua intervenção no longo caminho que percorri durante este trabalho.

Prof. Dr. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO – meu orientador e amigo, convenceu-me a entrar na pós-graduação, ajudou a desenvolver o projeto, e, juntos, publicamos os primeiros trabalhos; correu a divulgar os resultados, levou-me a organizar as primeiras aulas, depois, conferências, e, agora a *nossa primeira tese*. Agradeço-lhe, por tudo.

Prof. Dr. JOSÉ MARTINS FILHO – ao meu primeiro professor, da primeira e fascinante aula de Pediatria – agradeço a prontidão de sempre: ao esclarecer minhas dúvidas, ao elogiar meus acertos, ao dar-me apoio e orientação nas horas difíceis.

Prof. Dr. MARINHO GOMES DE ANDRADE FILHO – ao meu companheiro de vida, responsável pelo estudo estatístico desta tese, eu agradeço o apoio de sempre.

Prof. Dr. JOÃO PLUTARCO RODRIGUES LIMA – agradeço ao amigo e compadre, não só pelo árduo trabalho de rever a histologia das biópsias esofágicas, mas e ainda uma vez mais, reclassificá-las com rigor.

Dra. MARIA DE FÁTIMA SERVIDONI – à amiga e grande profissional agradeço ter-se prontificado, e realizado as endoscopias digestivas nas crianças deste estudo.

Dr. EDUARDO PIRES DO RIO – este trabalho não existiria sem um grande radiologista e ultrassonografista, cuja curiosidade científica fez estabelecer a técnica e padronizar os resultados da ecografia para pesquisa de refluxo gastroesofágico em nosso meio; além do mais, devo agradecer sua paciência e rigor na revisão de todos os exames.

Prof. Dra. MARIA MARLUCE S. VILELA – agradeço imensamente pelas sábias orientações: marcas fundamentais que viabilizaram este trabalho, em vários momentos cruciais para o seu prosseguimento. E, mais ainda, pelo apoio inestimável quando da minha admissão ao doutorado, e, acima de tudo, pela solidariedade.

Dra. AGNES ANTONIETA G. GUGLIELMI – agradeço à amiga e companheira de longa data, o incentivo de sempre e a divulgação deste trabalho.

Dr. JOSÉ ESPIN NETO – ao colega pediatra e amigo, agradeço pelos dez anos de frutíferas discussões e pelo reconhecimento sincero do meu trabalho.

Prof. Dr. ULYSSES MORAES OLIVEIRA – patologista clínico que junto ao Laboratório de Análises Clínicas Franceschi, não poupou esforços para a realização da investigação laboratorial incluída nesta tese.

Profa. Dra. CRISTINA MIUKI ABE JACOB – agradeço as valiosas sugestões que chegaram recentemente, trazendo incentivo e fôlego às últimas etapas deste estudo.

Prof. Dr. ARIIVALDO ARMANDO SILVA – agradeço o interesse por este trabalho, assim como ter cedido fotografias das laringoscopias que ilustram esta tese.

VIVIANE VERAS – a essa grande profissional da Linguística agradeço a criteriosa revisão do texto, e, à amiga querida, agradeço o imenso esforço de realizá-la às vésperas de sua qualificação de tese de doutorado.

DIANE BETTY – a minha amiga e comadre agradeço a revisão do conteúdo em inglês, além do apoio e carinho que me chegaram nos mais inusitados momentos.

A LÚCIO BENATTI, VALÉRIA RAVANI, e equipe – quero agradecer o apoio na forma de recursos audiovisuais – incluindo as fotografias que ilustram esta tese – e ainda de informática, providenciados por Janssen Farmacêutica.

DR. ALBERT ZEITOUNI – ao colega, profissional impecável, agradeço o apoio imprescindível que tornou possível a conclusão desse trabalho.

... ** ...

“SEGURAMENTE,

O BOM SENSO FOI O BEM

QUE DEUS MELHOR DISTRIBUIU,

POIS NÃO CONHEÇO QUEM

PENSE POSSUIR POUCO ...”

Descartes

SUMÁRIO

* RESUMO	i
1. INTRODUÇÃO	1
1. 1- SÍNDROME DO LACTENTE CHIADOR E RGE	4
1. 2- MECANISMOS DE DOENÇA RESPIRATÓRIA NO RGE	4
1. 3- QUADRO CLÍNICO DO RGE	8
1. 4- QUADRO CLÍNICO DA SLC	9
1. 5- JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	9
2. OBJETIVOS	16
3. REVISÃO DA LITERATURA	18
3. 1- A SIBILÂNCIA EM LACTENTES	19
3. 2- DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DO RGE	22
3. 3- FISIOPATOGENIA DO RGE	23
3. 4- RGE E ESOFAGITE	26
3. 5- RGE OCULTO E DOENÇA RESPIRATÓRIA	29
3. 6- IMPORTÂNCIA DO RGE NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS	30
3. 7- DOENÇA RESPIRATÓRIA COMO CAUSA DE RGE	33
3. 8- RGE, DISFAGIA E DOENÇA RESPIRATÓRIA	35
3. 9- MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E DE AVALIAÇÃO DO RGE	36
3.10- ESTUDOS COMPLEMENTARES NA DOENÇA POR RGE	46
3.11- EVIDÊNCIA DA CAUSALIDADE: RGE-DOENÇA RESPIRATÓRIA	49
3.12- HISTÓRIA NATURAL E CIRURGIA NO RGE	50
4. CASUÍSTICA E METODOLOGIA	55
5. RESULTADOS	65
6. DISCUSSÃO	113
7. CONCLUSÕES	133

8. SUMMARY 136

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 139

10. ANEXO 1 174

11. ANEXO 2 184

12. ANEXO 3 199

RESUMO

Este estudo tem como objetivos caracterizar e avaliar o papel do refluxo gastroesofágico no quadro clínico de crianças, atópicas e não-atópicas, portadoras da síndrome do lactente chiador. Adicionalmente, verificou-se a influência dos seguintes fatores de risco para doença respiratória: aleitamento materno, fumo passivo e permanência em creche.

Estudou-se prospectivamente uma coorte de 80 crianças com síndrome do lactente chiador, definida como a ocorrência de sibilância recorrente (três ou mais crises, ou uma crise com duração igual ou maior de 30 dias), em crianças de até 2 anos de idade.

As crianças foram classificadas quanto a atopia utilizando-se o índice de AKASAKA modificado, que considera os seguintes parâmetros: idade da 1ª crise de sibilância, resposta a broncodilatador, nível sérico de IgE elevado, antecedente familiar de atopia, estigmas pessoais de atopia. Encontrou-se 60% ATÓPICAS (A), e 40% NÃO-ATÓPICAS (NA).

Estas crianças apresentavam refluxo gastroesofágico diagnosticado antes ou durante a investigação para SLC, comprovado por pelo menos dois exames positivos dentre os seguintes: seriografia esôfago-gastro-duodenal, cintilografia esôfago-gástrica, ultrasonografia abdominal superior, endoscopia e biópsia esofágicas, e caracterizado, ainda, com estudo do esvaziamento gástrico e pesquisa de aspiração pulmonar.

O RGE foi classificado quanto à gravidade, em GRAVE (63,3%) e NÃO-GRAVE (33,8%), utilizando-se a lógica booleana para combinar os resultados de três métodos de estudo da função esofágica: RxEED, endoscopia e biópsia esofágicas, cujos conceitos foram previamente determinados como MAJOR, MINOR ou NEGATIVO.

As crianças foram agrupadas quanto a atopia: 48 A e 32 NA, e quanto a gravidade do RGE: 53 G e 27 NG. Combinando ambas as classificações obtivemos 4 grupos: A-G (31 crianças), A-NG (17 crianças), NA-G (22 crianças) e NA-NG (10 crianças).

Determinou-se a MORBIDADE referida e diagnosticada das crianças à época da admissão no estudo através de protocolo de investigação clínica: anamnese, exame físico, teste com broncodilatador e avaliação de 16 parâmetros laboratoriais, perfazendo 48 variáveis objetos de análise estatística para os grupos isolados (A/NA e G/NG), e combinados quanto a atopia e RGE (A-G, A-NG, NA-G, NA-NG). Adicionalmente, investigou-se a influência de três fatores de risco sobre as variáveis pertinentes.

RESULTADOS:

- **variáveis que mostraram dependência estatística da gravidade do RGE:**

- | | | |
|---------------------------------|--|---------------------|
| 1. idade da 1a. crise de chiado | 6. No. pneumonias | 11. anorexia |
| 2. idade caracterização da SLC | 7. No. internações | 12. ruminação |
| 3. frequência das crises | 8. estridor recorrente | 13. engasgos |
| 4. duração das crises | 9. peso (apenas em atópicos) | 14. IgM sérica alta |
| 5. idade ao diagnóstico de RGE | 10. tosse crônica (apenas em atópicos) | |

- **variáveis que dependeram estatisticamente da presença de atopia:**

1. resposta a broncodilatador (β 2-adrenérgico inalatório)
2. tosse crônica e 3. peso - desde que associada a RGE GRAVE.

- **investigação quanto aos fatores de risco:**

- a) **ALEITAMENTO MATERNO** - afetou estatisticamente as variáveis:

- | | | |
|---------------------------------|---------------------|----------------------------|
| 1. gravidade do RGE | 5. crises de apnéia | 9. No. de pneumonias |
| 2. idade da 1a. crise de chiado | 6. OMAR | 10. No. de internações |
| 3. intensidade das crises | 7. OMS | 11. constipação intestinal |
| 4. peso | 8. estatura | |

- b) **FUMO PASSIVO** - teve papel estatisticamente significativo em:

1. idade da 1a. crise de sibilância

- c) **PERMANÊNCIA EM CRECHE** - influenciou estatisticamente:

1. otite média aguda recorrente
2. otite média secretora

Conclui-se que o RGE GRAVE é responsável por parcela considerável da morbidade de crianças com a síndrome do lactente chiador, e que, além de desencadear e caracterizar precocemente a SLC, influencia de modo significativo a frequência e duração das crises de sibilância. Especificamente, o RGE GRAVE está implicado na anorexia, ruminação e engasgos dessas crianças, interferindo com o crescimento ponderal; além disso, está relacionado a maior frequência de tosse crônica, estridor recorrente e pneumonias, levando a maior número de internações hospitalares.

Demonstrou-se ainda o modesto papel da atopia, ressaltando sua influência sobre a resposta a broncodilatador β 2-adrenérgico, e que tosse crônica está na dependência da associação entre RGE GRAVE e atopia. Por fim, dentre os fatores de risco analisados, o ALEITAMENTO MATERNO comprovou sua importância ao influenciar variáveis como: peso, estatura, gravidade do RGE, idade da 1a. crise e intensidade da sibilância, apnéia, pneumonias e hospitalizações, além do conhecido papel na constipação intestinal.

... ** ...

INTRODUÇÃO

A íntima relação entre os sistemas digestivo e respiratório começa na embriogênese.

No embrião de 3-4 semanas, o tubo endodérmico que constitui o intestino anterior apresenta-se dividido em uma **porção cranial**, que se estende na *parte ventral* até o ponto onde surge o esboço respiratório, e uma **porção caudal**. Inicialmente em comunicação com o intestino anterior, logo o divertículo traqueobronquial se separa pelo septo esôfago-traqueal, originando o epitélio da laringe, traquéia, brônquios e alvéolos. Os componentes de sustentação do sistema respiratório (cartilagens, músculos, etc.) desenvolvem-se a partir do mesênquima que o envolve. A *parte dorsal* da porção cranial do intestino anterior formará a laringofaringe e o esôfago, e sua porção caudal vai originar estômago, fígado e vesícula biliar, pâncreas e parte do duodeno (FIGURA 1).

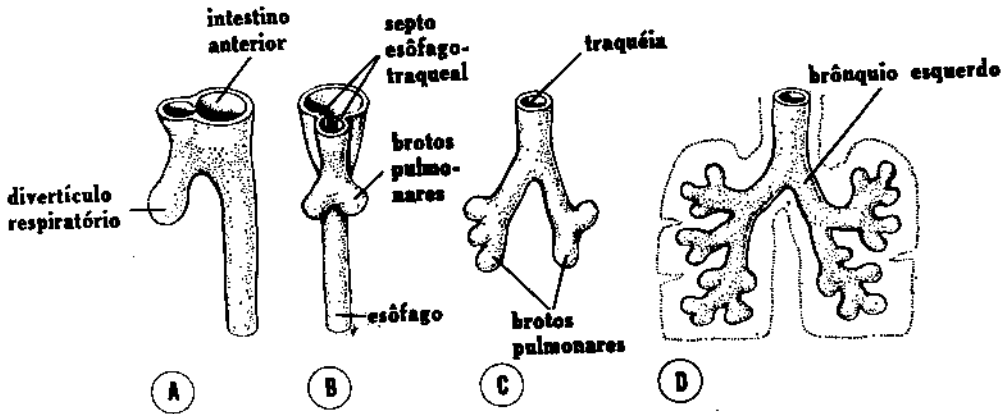


FIGURA 1- Organogênese do aparelho respiratório: relação com o trato digestivo. (LANGMAN,1970)

Desta forma, esôfago e trato respiratório inferior compartilham similarmente células de revestimento, neuro-receptores e inervação (LANGMAN, 1970; ARVEDSON, ROGERS e BRODSKY, 1993). Defeitos na organogênese causam as primeiras patologias associadas: as fístulas traqueoesofágicas ocorrem em até 1:2500 nascimentos e, recentemente, documentou-se que à atresia de esôfago está associada doença pulmonar, causada por defeitos congênitos na inervação e cartilagens traqueobrônquicas (WHITINGTON et al, 1977; PARKER, CHRISTIE e CAHILL, 1979).

Na vida pós-natal, esôfago e trato respiratório inferior compartilham uma mesma localização na caixa torácica, permitindo que as pressões intrapleurais afetem esôfago e pulmões – e isto pode ser usado para estudar a dinâmica pulmonar.

Outrossim, esôfago e árvore traqueobrônquica têm funções comparáveis: são condutos para órgãos de assimilação e excreção; cada qual especializado em lidar com seus materiais específicos, sejam gases, sólidos ou líquidos (MANSFIELD, 1995). Ademais, a via de acesso é comum, começando na boca, sem separar fluxos de ar ou líquidos e sólidos, até à faringolaringe, quando a separação se faz através de mecanismo simples e elegante: fechar uma porta e abrir outra, de modo sincronizado .

Respirar, deglutir, falar – são atividades interessantes e inter-relacionadas. A respiração cessa durante a deglutição, os esfíncteres esofágicos se contraem durante a respiração, e a fonação se faz através de controle dos fluxos aéreos. Os mecanismos de coordenação atuam por meio de reflexos carregados ao sistema nervoso central por fibras vagais (SASAKI & ISAACSON, 1988; ARVEDSON et al, 1993) . De modo geral, sistema nervoso e neuro-receptores do esôfago e da árvore traqueobrônquica, são comparáveis: cada qual possui um sistema local não-adrenérgico, não-colinérgico (NANC); é innervado por fibras parassimpáticas colinérgicas eferentes vagais e possui receptores β -adrenérgicos na musculatura lisa. No esôfago e na árvore traqueobrônquica, descreveram-se também um grande número de receptores para diferentes neuropeptídeos, cuja importância clínica é desconhecida (MANSFIELD, 1995).

A interação patológica entre o esôfago e o trato respiratório de há muito preocupa os pesquisadores; está descrita na literatura há mais de um século e três revisões (KENNEDY, 1962; ORENSTEIN & ORENSTEIN, 1988; MANSFIELD, 1989) contam o histórico desta relação: MERMOD, 1887 (*apud* KENNEDY, 1962 e MANSFIELD, 1989), associa doença respiratória e dilatação difusa do esôfago em seus pacientes; em 1892, Sir WILLIAM OSLER afirmava em seu livro “The principles and practice of medicine”, que asmáticos haviam que bem comer durante o dia e cear frugalmente, de modo a evitar a asma noturna. E, em 1924, VINSON reviu 415 casos de acalásia, notando 12% de pneumopatias; MENDELSON, 1946, suspeitou que aspiração de conteúdo gástrico ocasionasse broncoespasmo e, em 1949, BELCHER cunhou o termo “disfagia pneumônica” para descrever as seqüelas pulmonares da aspiração crônica noturna.

Os mecanismos postulados na determinação das relações entre os aparelhos digestivo e respiratório são importantes no reconhecimento, diagnóstico e tratamento das doenças resultantes, de forma adequada e efetiva (ROZOV, CARDIERI, NAKAIE, 1987).

Na infância, os quadros aspirativos merecem especial atenção: as falhas funcionais são mais frequentes, dada a relativa imaturidade dos sistemas de controle (BRODSKY & VOLK, 1993), e a ação deletéria se fará sentir sobre órgãos ainda em desenvolvimento.

1.1 - SÍNDROME DO LACTENTE CHIADOR E REFLUXO GASTROESOFÁGICO

Embora a SLC seja freqüente nos serviços de Pediatria, há grande dificuldade dos pediatras no seu reconhecimento, planejamento da investigação diagnóstica e manejo terapêutico. As dificuldades começam na literatura, refletidas na diversidade de parâmetros usados para definir a SLC, e inicia-se pela denominação: “*bebê chiador*”, que costuma designar criança no primeiro ano de vida, quando o mais correto seria “*lactente chiador*”, correspondendo a *infante* na língua inglesa (ROZOV & BRESOLIN, 1992) .

A faixa etária é quase consenso: a maioria dos autores considera que o chiado recorrente é problema diagnóstico abaixo de dois anos de idade (BRASHER, 1975; BUSINCO et al, 1979; CASAR et al, 1979; AKASAKA, 1983; CAMARGO et al, 1986; MOK & LEVISON, 1987; GELLER-BERNSTEIN et al, 1987; SOLÉ & NASPITZ, 1988; OJEDA-CASAS et al, 1988; ROZOV & BRESOLIN, 1992) – enquanto outros preferem incluir o pré-escolar e, de modo geral, “a criança pequena” (DANUS et al, 1976; COGSWELL, 1976; FRATES JR, 1984; FOUCARD, 1985; WILSON, 1989).

Três ou mais episódios de chiado definem SLC para a maioria dos autores (BRASHER, 1975; BLAIR, 1979; TABACHNIK & LEVISON, 1981; CAMARGO et al, 1986; MOK & LEVISON, 1987; SOLÉ & NASPITZ, 1988; SKONER & CALIGUIRI, 1988; ROZOV & BRESOLIN, 1992). Há quem aceite duas ou mais crises (BUSINCO et al, 1979; WANDALSEN, 1992), sendo possível encontrar trabalhos cujo critério foi pelo menos um episódio (FOUCARD et al, 1971; GELLER-BERNSTEIN et al, 1987; BISGAARD et al, 1987); outros, não explicitam essa recorrência (COGSWELL, 1976; DANUS, et al, 1976; CASAR et al, 1979; GIRARDI et al, 1979; OJEDA-CASAS et al, 1988).

E mais ainda, em nosso meio, alguns pesquisadores incluem um episódio de sibilância com duração igual ou maior que trinta dias e especificam o intervalo das crises como não maior que dois meses (CAMARGO et al, 1986; ROZOV & BRESOLIN, 1992; WANDALSEN, 1992).

Etiologicamente, a SLC pode resultar de grande número de condições, como visto na relação abaixo (adaptado de SOLÉ & NASPITZ, 1988):

- Doença reativa de vias aéreas: asma brônquica
- Doença infecciosa/inflamatória: bronquiolite, tuberculose, aspergilose, pneumonias afebris, síndrome de Löeffler
- Aspiração: corpo estranho, distúrbio de deglutição, RGE, hérnia de hiato, fendas, obstruções/dismotilidade esofágicas, queimaduras faríngeas, fístulas
- Fibrose cística / Discinesia ciliar / Displasia broncopulmonar
- Anomalias laringotraqueobrônquicas
- Anomalias vasculares / Cardiopatias
- Massas mediastinais
- Imunodeficiências
- Poluentes ambientais

O diagnóstico etiológico mais freqüente para a SLC é **asma brônquica** (TABACHNICK & LEVINSON, 1981; CAMARGO et al, 1986; MOK & LEVISON, 1987; SOLÉ & NASPITZ, 1988; DANTAS, 1992; ROZOV & BRESOLIN, 1992; NEIJENS & DE JONGSTE, 1993), geralmente desencadeada por infecção viral.

A relação entre síndrome do lactente chiador (SLC) e refluxo gastroesofágico (RGE) é complexa, e mesmo atualmente, com o conhecimento científico e a tecnologia médica disponíveis, não se chegou a um consenso definitivo acerca da mesma. A literatura permite identificar desde autores que acham que RGE **não** é uma causa maior de chiado na infância (SELANDER, 1960; MATTIMORE, 1976; STRACHAN, 1985; CAMARGO et al, 1986; MOK & LEVISON, 1987; SOLÉ & NASPITZ, 1988), até os que indicam sua investigação sistemática em lactentes com sibilância recorrente (DANUS et al, 1976; CASAR et al, 1979; GIRARDI et al, 1979; BERQUIST et al, 1981; MALFROOT et al, 1987; OJEDA-CASAS, GARCIA-ARA, MARTIN-MUÑOZ, 1988).

RGE é muito comum nesta faixa etária, embora os dados epidemiológicos variem muito – porque variam os critérios usados para definir refluxo gastroesofágico, contribuindo ainda a não-padronização dos métodos empregados para o diagnóstico. RGE não-grave é tão freqüente na infância que, por muito tempo, houve relutância em aceitá-lo como causa de problemas clínicos (VANDENPLAS, 1991).

CARRÉ (1959) estimou em 1:300 nascidos vivos a incidência de RGE; entretanto, considerou apenas casos sintomáticos (vomitadores) graves – dos quais 80% tiveram hematêmese e possuíam *estômago torácico parcial*, designação para pequena hérnia hiatal – na época, utilizando apenas radiologia e, portanto, sem as técnicas que hoje permitem diagnosticar refluxos leves e, principalmente, RGE *oculto ou silencioso*.

SACRÉ & VANDENPLAS (1989) encontraram 8% de RGE patológico à pHmetria esofágica de 24 horas, numa população de crianças não-selecionadas.

Os mecanismos propostos para explicar a sibilância provocada por RGE em lactentes também ocorrem em outras DRs induzidas ou agravadas por refluxo – lembrando que, no lactente, falhas funcionais decorrentes da relativa imaturidade das funções esofagianas e, particularmente, dos mecanismos de proteção das vias aéreas, são mais frequentes (ARVEDSON et al, 1993; RUDOLPH, 1995; BAUMAN et al, 1996).

1.2 - MECANISMOS DE DOENÇA RESPIRATÓRIA NO RGE

O RGE como etiologia de doença pulmonar foi classificado até recentemente apenas com base em mecanismo aspirativo (DANUS et al, 1976; CASAR et al, 1979; FRATES, 1984; MOK & LEVISON, 1987; SKONER & CALIGURI, 1988). Embora muito difícil de documentar, trabalhos usando lavado traqueobrônquico ou cintilografia mostraram que a aspiração pulmonar estava implicada em casos de pneumonias de repetição, broncoespasmo severo, abscesso pulmonar e síndrome da morte súbita (LILLY & RANDOLPH, 1968; PERLMAN, LERNER, D'ESPOPO, 1969; IVERSON, MAY, SAMSON, 1973; REICH et al, 1977; CHRISTIE et al, 1978; BERQUIST et al, 1981; CORWIN & IRWIN, 1985; NUSSBAUM et al, 1987; KIRSCH & SANDERS, 1988).

A aspiração crônica pode causar pneumonia granulomatosa, bronquite crônica, bronquectasias, bronquiolite obliterante, pneumonia intersticial e fibrose pulmonar (KNOBLICH, 1969; PEARSON & WILSON, 1971; MAYS et al, 1976; DUCOLONÉ et al, 1987; CRAUSAZ & FAVEZ, 1988; HARDY, SCHIDLOW, ZAERI, 1988; WOLFSON et al, 1989; BAUER et al, 1993; FAN, 1994).

Observações sobre a qualidade do material aspirado:

a) SCHWARTZ, WYNNE, GIBBS et al. (1980) estudaram em cães as conseqüências da aspiração de conteúdo gástrico com pH de 5,9 – com e sem material alimentar particulado. Verificaram a ocorrência de hipóxia grave e elevação do *shunt* intra-pulmonar, de magnitude semelhante à da aspiração de HCl (pH = 1,8); mas quando havia presença de partículas alimentares, sobrevinham hipercapnia e acidose. Nos animais que receberam HCl e nos que aspiraram conteúdo gástrico de pH 5,9 com partículas alimentares, as biópsias pulmonares mostravam pneumonite. Os autores ressaltam que este experimento contradiz a crença comum de que a aspiração de conteúdo gástrico com pH acima de 2,5 é benigna.

- b) WYNNE, RAMPHAL e HOOD (1981) estudaram com microscopia eletrônica a lesão mucosa traqueal por aspiração de HCl e de suco gástrico. A aspiração de volume razoável de HCl ou conteúdo gástrico para a árvore traqueobrônquica leva a traqueobronquite e pneumonite químicas, com liberação de mediadores inflamatórios causando edema e broncoespasmo. É importante ressaltar que esses autores verificaram que a recuperação do epitélio se completa em torno de 7 dias para HCl isolado, mas existe alguma substância no suco gástrico que retarda a cicatrização.
- c) KOUFMAN (1991) investigou o efeito da aspiração intermitente de suco gástrico, HCl isolado e pepsina na laringe de cães, concluindo que:
- refluxo intermitente, três vezes por semana, 2 semanas, causa lesão grave da laringe
 - pepsina, e não o HCl, é o principal agente lesivo do material refluído
 - mesmo quando o pH do refluxo é 4,0 ocorre severo dano laríngeo.

Há mais de 50 anos, BRAY (1934) levantou a hipótese de que o RGE pudesse induzir broncoespasmo reflexo via vagal, porém, tal idéia foi rejeitada em favor da aspiração. Nos últimos 20 anos, aventaram-se outros mecanismos para explicar sintomas cardíorrespiratórios por RGE:

- broncoespasmo reflexo	- apnéia central reflexa
- laringoespasmo reflexo	- bradicardia reflexa

RGE pode induzir doença respiratória (e sibilância) através dos seguintes mecanismos:

- 1) aspiração
- 2) microaspiração
- 3) broncoespasmo reflexo (reflexo esôfago-brônquico)
- 4) hiper-reatividade brônquica inespecífica
- 5) desregulação autonômica

1) **Aspiração** – quando o material aspirado é muito ácido e com volume maior que 1ml/kg pode ocorrer dano epitelial grave, perda de surfactante e hemorragia pulmonar (BOYLE et al, 1985). A aspiração de pequenos volumes (1.0 a 5.0 ml) de suco gástrico pode induzir pneumonite intersticial aguda e alterações crônicas das vias aéreas com espessamento e fibrose intersticial (MORAN *apud* BOYLE et al, 1985).

2) **Microaspiração** – quantidades mínimas, não passíveis de detecção radiológica e mesmo cintilográfica, seriam suficientes para estimular receptores quimio-sensíveis nas vias aéreas superiores e traquéia, os 'irritans receptors', desencadeando broncoespasmo reflexo, sem provocar pneumonite. Esta teoria recebeu considerável impulso com os trabalhos de TUCHMAN et al. (1984), mostrando que a infusão de

volume milesimal (0,05 ml) de ácido diluído na traquéia de gatos provocava aumento dramático da resistência pulmonar (da ordem de 400%) com mediação vagal. Recentemente, documentou-se o mecanismo aspirativo com pHmetria simultânea em esôfago e traquéia; as quedas de pH traqueal ocorriam após quedas do pH esofágico (DONNELLY et al, 1993; JACK et al, 1994).

- 3) **Reflexo esôfago-brônquico** – TUCHMAN et al. (1984) mostraram, ainda, que a acidificação do esôfago resultava em alteração mais modesta, porém constante e duradoura, também mediada pelo vago e mesmo na ausência de esofagite – sugerindo a presença de receptores ácido-sensíveis no esôfago normal, que não necessitam ser expostos pela presença de processo inflamatório. MANSFIELD & STEIN (1978) haviam demonstrado broncoconstrição em asmáticos, ao elicitarem sintomas de esofagite com teste de Bernstein. A via vagal já fôra confirmada em animais, abolindo-se o reflexo após vagotomia (MANSFIELD et al, 1981), ou pós-bloqueio com atropina, em humanos com esofagite (SPAULDING et al, 1982; DAVIS et al, 1983). Finalmente, WRIGHT et al. (1990) demonstraram o reflexo esôfago-brônquico e também o reflexo esôfago-cardíaco, em humanos normais. Recentemente, SCHAN et al. (1994) usando tecnologia avançada, evidenciaram o reflexo esôfago-brônquico em normais e asmáticos com e sem RGE, e em pacientes com RGE apenas.
- 4) **Hiper-reatividade brônquica inespecífica** – dado que o broncoespasmo reflexo por acidificação do esôfago distal é menos espetacular que aquele por microaspiração, muitos estudos falharam em detectá-lo, surgindo então o conceito de que o RGE, ao estimular receptores ácido-sensíveis, seria capaz de aumentar o tônus vagal broncomotor, e que esta estimulação também poderia aumentar a *HRB inespecífica, diminuindo o limiar para outros estímulos broncoespásticos* (EKSTRÖM & TIBBLING, 1988; GOLDMAN & BENNET, 1990).
- Inicialmente, KJELLEN, TIBBLING e WRANE (1981) documentaram após infusão ácida esofágica, diminuição significativa de FEV₁, correlacionada ao nível de reatividade brônquica, em asmáticos com RGE comprovado à pHmetria. WILSON et al. (1985) investigaram o efeito da ingestão de ácido em 18 crianças asmáticas e verificaram queda significativa no PC₂₀ da histamina em 61% delas, todas com apreciável RGE noturno à pHmetria esofágica.
 - HERVÈ et al. (1986) estudaram adultos asmáticos e mostraram que a perfusão ácida intra-esofágica (teste de Bernstein) potencializava a resposta broncoconstritora a outros estímulos como metacolina ou hiperventilação com ar seco; no sub-grupo com RGE à pHmetria, houve também discreta, porém significativa, broncoconstrição (redução no pico máximo de fluxo expiratório a 50% da capacidade vital).

- WILSON, CHUDRY e SILVERMAN (1987) obtiveram resultados semelhantes em crianças, ao estudar o papel do esôfago na asma induzida pela ingestão de ácido e gelo: houve pequena, porém significativa, queda no FEV1, associada a significativo aumento da broncorresponsividade à histamina. O aumento da hiper-reatividade inespecífica foi confirmado em estudo de EKSTRÖM & TIBBLING (1989a), sem necessariamente causar broncoespasmo *per se*.

5) **Desregulação autonômica** – há algum tempo, cogita-se a possibilidade de vagotonia aumentada, promovendo tendência a doença péptica, RGE e bronco-constricção (BAER et al, 1986; HAMPTON & SIMPSON, 1991), ou mesmo que o RGE possa causar disfunção autonômica (HAMPTON & SIMPSON, 1991). Recentemente, LODI et al. (1997) documentaram hiperfunção vagal, associada ou não a hiperfunção adrenérgica, em 15 asmáticos portadores de RGE, comparados a 23 controles. Este resultado está de acordo com o fato de reflexos esôfago-brônquicos causarem broncoconstricção clinicamente relevante apenas em asmáticos, e também com as anormalidades autonômicas descritas nos indivíduos alérgicos (KALINER et al, 1982).

1.3 - QUADRO CLÍNICO DO RGE

O quadro clínico da **doença por RGE** é polimórfico, pode atingir vários aparelhos e ainda faltar manifestação digestiva da doença – situação onde é necessário alto grau de suspeita para se chegar ao diagnóstico. Ademais, a diversidade clínica obriga **sempre** a considerar o diagnóstico diferencial com outras doenças, principalmente as respiratórias.

Distúrbios da musculatura crico-faríngea, principal constituinte do esfíncter esofágico superior (EES) – como incoordenação, espasmo, hipertrofia, ou acalásia – justificam a maioria das manifestações relativas a cabeça e pescoço do RGE. Por isso, é mandatório o diagnóstico diferencial com afecções do EES: neuro/miopatias, síndrome de Plummer-Vinson (disfagia sideropênica com estenose esofágica) e obstruções mecânicas (FISHER et al, 1981; BAIN et al, 1983; MENDELSON, 1993).

Manifestações digestivas – são dependentes do RGE *per se*, da presença de esofagite ou de alterações da motilidade esôfago-gastro-intestinal associadas:

- vômito, regurgitação, ruminação, hipersalivação, halitose, *globus pharyngeus*
- dor retroesternal (pirose/azia), choro e/ou soluços exagerados, hematêmese, anemia
- disfagia, odinofagia, aerofagia, engasgos, deglutições repetidas, “*waterbrash*”
- cólicas, diarreia inespecífica, constipação, anorexia, desnutrição

Manifestações respiratórias – dependentes de aspiração e/ou mecanismos reflexos

- broncoespasmo e/ou pneumonias recorrentes, bronquectasias, abscesso pulmonar
- bronquite crônica, bronquiolite obliterante, pneumonite e/ou fibrose pulmonar
- tosse crônica/ noturna, rouquidão, pigarro, otite média e sinusite recorrentes
- estridor recorrente, apnéia, ALTE, síndrome da morte súbita

Manifestações especiais – mecanismos diversos, de doença digestiva e respiratória

- síndrome da apnéia em vigília: tipicamente obstrutiva e pós-prandial, em lactentes (SPITZER, 1984): geralmente após vômito, com o olhar fixo, param de respirar, ficam pletóricos; depois pálidos ou cianóticos; notam-se movimentos abdominais de luta.
- tríade de Herbst: anemia, hipoproteinemia e dedos em baqueta de tambor; quadro associado a RGE, esofagite grave e enteropatia perdedora de proteínas (HERBST et al, 1976; SACHER & STAUFFER, 1990).
- bradicardia e angina torácica não-cardíaca (SEE et al, 1989; BEREZIN et al, 1989).
- síndrome de Sandifer: emese, anemia ferropriva e contorsões cervicais; quadro este associado a esofagite de refluxo grave (KINSBORNE, 1964; MANDEL et al, 1989).
- síndrome de Rovialta-Astoul: RGE, hérnia hiatal e estenose hipertrófica de piloro
- síndromes neuropsiquiátricas: crises mimetizando convulsão; opistótono, vômitos e cianose; retardo neuropsicomotor em alguns casos e sinais neuro-psiquiátricos raros (BRAY et al, 1977). Formas leves, parciais, não são raras (ORENSTEIN, 1994).

1.4 - QUADRO CLÍNICO DA SÍNDROME DO LACTENTE CHIADOR

A morbidade presente na maioria dos lactentes chiadores caracteristicamente afeta outros órgãos, e é comum a **associação de outras doenças**, mormente do trato respiratório, recorrentes ou crônicas, como: rinites e rinofaringites, otite média aguda e otite média secretora, sinusite, laringite, laringotraqueíte e pneumonia (CAMARGO et al, 1986; RASMUSSEN, 1993; DEWEY, HEINIG, NOMMSEN-RIVERS, 1995; UHARI, MANTYSAARI, NIEMELA, 1996). Outras condições frequentemente encontradas nos lactentes chiadores são: anemia, baixo ganho ponderal, irritabilidade, distúrbios do sono, distúrbios da deglutição, doença diarreica, além de quadros mais prevalentes nesta faixa etária como alergia alimentar, raquitismo e bronquiolite viral (CAMARGO et al, 1986; ROZOV & BRESOLIN, 1992; DEWEY et al, 1995).

Fatores de risco para esta morbidade foram estudados como: prematuridade, baixo peso ao nascimento, aleitamento materno, permanência em creche, fumo passivo, atopia pessoal e familiar, poluição ambiental, e outros.

1.5 - JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

A hesitação dos profissionais em designar como ASMA a sibilância recorrente nos lactentes e pré-escolares evidencia-se na literatura sob a forma de variadas denominações: bronquite obstrutiva recorrente, bronquite asmatiforme, bronquite sibilante, bronquiolite recorrente, etc., principalmente quando desencadeado por virose respiratória (WILLIAMS & McNICOL, 1969; FOUCARD et al, 1971; DANUS et al, 1976; GELLER-BERNSTEIN et al, 1987; ANDZE et al, 1991).

Outra evidência é a freqüente utilização do diagnóstico sindrômico de “crianças ou lactentes chiadores”, ou síndrome asmatiforme do lactente, ou síndrome das vias aéreas hiper-irritáveis (BUSINCO et al, 1979; SLY, 1984; CAMARGO et al, 1986; SKONER & CALIGUIRI, 1988; ROZOV & BRESOLIN, 1992). Além do mais, um estudo interessante de TAUSSIG et al. (1981) mostrou que os pediatras se confundem ao dar o diagnóstico de bronquite crônica, cujo quadro clínico (KUBO et al, 1978; ROZOV, 1981) pode se superpor ao de SLC.

O clássico estudo prospectivo de WILLIAMS & McNICOL (1969), assim como os de FOUCARD et al. (1971, 1973), mostraram que crianças asmáticas e aquelas com “bronquite sibilante” induzida por vírus fazem parte de uma mesma população, e têm em comum um mesmo distúrbio de base: a hiper-reatividade brônquica (HRB), além de uma maior incidência de estigmas atópicos em relação aos controles. Essas observações levaram muitos autores a defender a idéia de que todas deveriam ser consideradas asmáticas (COGSWELL, 1976; BLAIR, 1979; TABACHNIK & LEVISON, 1981; MOK & LEVISON, 1987; SKONER & CALIGUIRI, 1988).

Entretanto, este conceito vem sendo questionado em bases teóricas e metodológicas (WILSON, 1989), pois, se crianças asmáticas e crianças com “bronquite sibilante” compartilham HRB e antecedentes atópicos, elas, com certeza, diferem numa série de outras características, incluindo o melhor prognóstico (FOUCARD & SJÖBERG, 1984; SPORIK, HOLGATE, COGSWELL, 1991) – fato ressaltado por WILSON (1989) e ÅBERG & ENGSTRÖM (1990), e que demanda estudos prospectivos mais detalhados.

E mais, dentre os chiadores menores de três anos, além da menor/ausente resposta a broncodilatador, distingue-se: um grupo com chiado episódico, perfazendo três quartos do total, que precocemente pára de sibilar; os 25% restantes, constituídos por chiadores mais persistentes, eventualmente evoluem para asma brônquica (WILSON, 1983).

Em 1991, SPORIK, HOLGATE e COGSWELL publicaram um estudo de coorte com 67 bebês de risco para doença atópica seguidos por 11 anos, avaliados clinicamente e com base em prick-teste anual, inicialmente classificados em atópicos (35 crianças) e não-atópicos (32 crianças). Nesse estudo, das crianças que chiaram **antes de dois anos de idade**, a maioria nunca voltou a chiar e nem apresentou HRB até os 11 anos. Naquelas onde o quadro se iniciou após dois anos, 81% ainda sibilavam aos 11 anos de idade e, destas, 70,5% apresentavam HRB à histamina.

Em relação a atopia, é da maior importância esse estudo de coorte de SPORIK et al. (1991) onde o *odds ratio* para asma atópica em idade escolar não foi maior nas crianças que chiaram nos dois primeiros anos de vida; retrospectivamente, aqueles que se mostraram atópicos aos 11 anos de idade, tampouco tiveram maior probabilidade de haverem sibilado antes de dois anos de idade. Esses dados sugerem, pela primeira vez, que **síndrome do lactente chiador e asma atópica infantil são distúrbios completamente independentes** (SILVERMAN, 1993).

O estudo da coorte de Tucson, no Arizona (HALONEN et al, 1992), mostrou de forma mais contundente que nos dois primeiros anos de vida, chiado e atopia provavelmente não mantêm relação causal. Contrastando com eczema infantil, onde houve nítida correlação positiva com nível de IgE no sangue do cordão, a doença sibilante mostrou **significante correlação negativa** com a IgE do cordão, um marcador presuntivo de predisposição atópica. Ao redor de três anos de idade, a sibilância inicia a correlação positiva com IgE, que se esperaria numa criança maior portadora de asma (HALONEN et al, 1993).

Quanto à HRB, os estudos com técnicas adequadas a recém-nascidos revelaram que a reatividade brônquica varia na dependência de atopia familiar e fumo durante a gestação (YOUNG et al, 1991; TAGER et al, 1993). Entretanto, nenhum grupo mostrou ainda que a responsividade brônquica neonatal seja preditiva da possibilidade de chiado subsequente, ao menos durante o primeiro ano de vida (SILVERMAN, 1993).

Por outro lado, estudos de broncoprovocação em *lactentes e pré-escolares até três anos, portadores de sibilância recorrente, mostraram não haver relação entre HRB à histamina, à metacolina, ao ar seco/frio e DR baixa* (PRENDIVILLE, GREEN, SILVERMAN, 1987; STICK et al, 1991; CLARKE, REESE, SILVERMAN, 1992; WILSON, PHAGOO, SILVERMAN, 1992).

Estes grupos pesquisaram a reatividade brônquica nestas crianças chiadoras e não puderam demonstrar diferença significativa entre pacientes e controles :

- ★ PRENDIVILLE, GREEN, SILVERMAN (1987) – mostraram que as doses de histamina que induziam queda significativa nos fluxos máximos de lactentes chiadores estavam na mesma faixa da dose necessária para induzir queda semelhante em lactentes normais.

- ★ STICK et al (1991) – estudo de 19 bebês chiadores e 19 controles pareados, incluindo 10 lactentes com antecedente de atopia familiar, submetidos a testes de função pulmonar (técnica do “squeeze”) e broncoprovocação com histamina. O fluxo máximo na capacidade residual funcional foi significativamente menor nos bebês sintomáticos, mas o PC40 não mostrou diferença significativa entre os dois grupos. Concluíram que HRB era independente de sibilância e podia depender do calibre das vias aéreas.

- ★ CLARKE, REESE, SILVERMAN (1992) – realizaram estudo semelhante em 45 de 54 recém-natos de pelo menos um genitor atópico. À idade média de 6,5 meses, 23 tinham história de DR de vias aéreas inferiores e 22 negavam – a medida do fluxo máximo na capacidade residual funcional foi estatisticamente menor nos lactentes sintomáticos mas o PC30 não mostrou diferença significativa entre os dois grupos. Os autores concluem que HRB à histamina é frequente nesta idade e independente da existência de sintomas de vias aéreas inferiores, incluindo sibilância.

- ★ WILSON, PHAGOO, SILVERMAN(1992) – demonstraram que a HRB não estava associada a atopia em crianças com broncoespasmo recorrente aos três anos de idade; na verdade, as não-atópicas mostraram níveis significativamente maiores de reatividade brônquica à metacolina do que aquelas portadoras de sibilância e atopia.

Em nosso meio, DANTAS (1992) avaliou a reatividade brônquica, por meio de broncoprovocação com metacolina, em crianças que haviam tido a síndrome do lactente chiador, verificando que 90,9% delas apresentavam HRB, classificada como de grau leve em 20,4% e moderado em 70,5% dos casos; nenhuma criança apresentou HRB acentuada. Entretanto, esta avaliação foi realizada em 44 (61%) de 72 bebês chiadores, que na época da broncoprovocação eram pré-escolares com idades mínima de 4 e máxima de 6 anos, e portanto não espelha o que ocorre nos lactentes.

GUIRAU, SOLÉ e NASPITZ (1997) avaliaram a reatividade brônquica de 51 bebês chiadores e 20 controles, utilizando teste de broncoprovocação com metacolina e medindo a concentração provocadora de sibilos. Verificaram teste positivo em ambos os grupos: 100% dentre os bebês chiadores e 55% dentre os controles normais. As doses de metacolina foram estatisticamente diferentes entre os grupos, ocorrendo inclusive

valores significativamente mais elevados da concentração de metacolina provocadora de sibilos, nos lactentes com quadro clínico inicial mais leve. Os autores concluem que o real significado deste resultado não está claro, e que estudos prospectivos se fazem necessários.

Muitos fatores, além da atopia e da hiper-reatividade brônquica, têm sido estudados na tentativa de elucidar a etiopatogenia da sibilância precoce e alguns também estão implicados na gênese das outras condições mórbidas apresentadas por estas crianças:

- função pulmonar diminuída ao nascimento (MARTINEZ et al, 1988; HANRAHAN et al, 1992),
- fumo durante a gestação (TAYLOR & WADSWORTH, 1987; ; TAGER et al, 1993),
- fumo passivo (COGSWELL et al, 1987; YOUNG et al, 1992; TAGER et al, 1993),
- exposição precoce a aero-alérgenos (CARLSEN et al, 1984; SPORIK et al, 1990)
- infecção viral das vias aéreas inferiores (CARLSEN et al, 1984; MOK & SIMPSON, 1984; FOUCARD & SJOBERG, 1984),
- permanência em creche (BISGAARD et al, 1987; COLLET et al, 1991)
- aleitamento materno (BISGAARD et al, 1987; GELLER-BERNSTEIN et al, 1987).

E, finalmente, em que pese o rigor e detalhamento das investigações realizadas, o importante estudo da coorte de Tucson *não conseguiu determinar a etiologia da sibilância em 20% das crianças até três anos de idade* (TAUSSIG, HOLBERG, WRIGHT, 1993), seguidas desde o nascimento: – elas não possuíam **nenhum** dos grandes e reconhecidos fatores de risco.

“Então deve haver outros fatores inerentes que ainda são desconhecidos” –conclui BALFOUR-LYNN (1996), em recente revisão sobre a associação entre sibilância precoce e virose respiratória.

Poderia o refluxo gastroesofágico estar implicado na causalidade da sibilância nestes lactentes? Poderia estar implicado nos outros aspectos da morbidade destas crianças? Poderia ser mais um fator de risco ?

Embora classicamente reconhecido como etiologia de síndrome aspirativa e muito frequente dentre lactentes, poucos estudos atribuem importância a RGE como causa de SLC, à exceção dos trabalhos pioneiros de DANUS et al. (1976); CASAR et al. (1979); GIRARDI et al. (1979) e posteriormente, na revisão de OJEDA-CASAS et al. (1988).

Primeiramente, há que reconhecer-se a notável coincidência entre o quadro clínico apresentado pelos lactentes chiadores e as manifestações clínicas passíveis de terem como etiologia o RGE, como visto anteriormente.

Nenhum dos estudos citados, dedicados a investigar sibilância precoce, investigou essa possibilidade – muito embora a incidência de RGE nessa faixa etária seja elevada (CARRÉ, 1959; HERBST & MEYERS, 1981; BOYLE, 1989; SUTPHEN, 1990; PLATZKER, 1990; ORENSTEIN, 1991; VANDENPLAS, 1992).

Por outro lado, vários estudos clínicos mostraram que a presença de RGE em lactentes chiadores também é elevada: 60,5% de 43 pacientes com idade média de 19 meses (DANUS et al, 1976); 49,1% de 458 bebês (CASAR et al, 1979); 46% de 61 lactentes (GIRARDI et al, 1979); 42% de 105 crianças até 12 meses de idade (SHEPHERD, 1987) e 65,2% de 46 lactentes (ANDZE et al, 1991). No Brasil, um estudo retrospectivo de LOTUFO et al. (1985) verificaram que, de 57 crianças com RGE e/ou incoordenação motora de faringe, 75,4% mostravam propedêutica de bronquite, com ou sem sibilância.

Ainda em nosso meio, alguns autores encontraram baixa freqüência de RGE (11,6 a 26,6%) em lactentes chiadores (DANTAS, 1992; GONSALEZ, 1991; CAMARGO et al, 1986) porém utilizaram apenas um método diagnóstico (DANTAS, 1992; CAMARGO et al, 1986) ou dois métodos sem exigir concordância entre eles (GONSALEZ, 1991) para demonstrar RGE, o que a literatura afirma não ser adequado, pois falsos-negativos e falsos positivos para os vários exames diagnósticos de RGE tem expressiva importância.

QUINTELLA & RIBEIRO (1993a, 1993d), utilizando quatro testes diagnósticos, detectaram RGE em 82% de 63 lactentes chiadores – o que é muito semelhante aos 79% de RGE à pHmetria de 24 horas, em 38 lactentes chiadores estudados por HAMPTON, MACFADYEN, BEARDSMORE e SIMPSON (1991).

Estas observações quanto ao quadro clínico de bebês chiadores e de lactentes com RGE e as considerações quanto às lacunas na elucidação de aspectos da síndrome do lactente chiador, nos levaram ao estudo prospectivo dessa coorte de lactentes chiadores atópicos e não-atópicos, destinado a avaliar o papel do RGE na morbidade dessas crianças.

... ** ...

A CAPACIDADE DE RE-EXAMINAR

VERDADES ANTERIORES ESTABELECIDAS

ESTÁ NO PRÓPRIO CORAÇÃO DA CIÊNCIA.

Michael Silverman

OBJETIVOS

OBJETIVOS

- Caracterizar o refluxo gastroesofágico em crianças atópicas e não-atópicas, portadoras da síndrome do lactente chiador.
- Avaliar o papel do refluxo gastroesofágico nas outras condições mórbidas presentes em lactentes chiadores atópicos e não atópicos.
- Avaliar a influência de alguns fatores de risco – aleitamento materno, permanência em creche e exposição a fumaça de cigarro – na morbidade de lactentes chiadores atópicos e não-atópicos, portadores de refluxo gastroesofágico grave e não-grave.

REVISÃO DA LITERATURA

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

Neste capítulo faz-se a revisão de aspectos relevantes das duas áreas de estudo que estão na base deste trabalho: sibilância em lactentes e refluxo gastro-esofágico.

3.1 - A SIBILÂNCIA EM LACTENTES

Os quadros de sibilância em crianças pequenas são da maior importância em Pediatria. A magnitude do problema pode ser verificada em estudos recentes, como o da coorte de Tucson (MARTINEZ et al, 1995) onde, de 1246 crianças nascidas entre 1980 e 1984, 826 foram seguidas até 6 anos de idade, constatando-se que 33,6% apresentaram sibilância antes de 3 anos de idade. Estudos anteriores também atestam a importância da SLC: GOODALL (1958), em estudo retrospectivo de 20 anos, encontrou 22,5% e FRY (1961), num estudo prospectivo de 10 anos, verificou sibilância precoce em 16% das crianças seguidas. Quando os pais são atópicos, essa taxa sobe para 30% (COGSWELL, MITCHELL, ALEXANDER, 1987).

A observação freqüente de sibilância associada a virose respiratória, tem sido extensamente utilizada para explicar os quadros de chiado recorrente em lactentes, embasando diagnósticos como *bronquite asmática* ou *bronquite sibilante*. A relação entre asma e virose respiratória ocupa significativo espaço na pesquisa médica há décadas, no que diz respeito a epidemiologia, clínica, e, mais recentemente, a mecanismos fisiopatogênicos (SELANDER, 1960; FREEMAN & TODD, 1962; WILLAMS & McNICOL, 1969; FOUCARD et al, 1971; FOUCARD, 1973; FOUCARD & SJÖBERG, 1984; COGSWELL, 1976; SIMS, 1979; WELLIVER, KAUL, OGRA, 1980; McCONNOCHIE & ROGHMANN, 1984; MOK & SIMPSON, 1984; CARLSEN et al, 1984; GELLER-BERNSTEIN et al, 1987; ÅBERG & ENGSTRÖM, 1990).

A associação temporal entre virose respiratória e sibilância é muito nítida.

Num período de 5 anos, SIMS (1979) analisou 1036 lactentes e 524 crianças que tiveram sibilância, verificando cultura e/ou imunofluorescência positiva para vírus respiratórios em 75% dos lactentes e 49,5% das crianças maiores. Agentes virais são responsáveis por 40% das crises de broncoespasmo em asmáticos, e, nos lactentes, o vírus sincicial respiratório está presente em 50% dos casos (WELLIVER, 1983). Contudo, a utilização de novas técnicas de análise de RNA está evidenciando o papel do rinovírus também em lactentes (BALFOUR-LYNN, 1996). Em ordem decrescente, os mais freqüentes são rinovírus, vírus sincicial respiratório e parainfluenza, que é o segundo lugar em qualquer idade, como verificado por PATTEMORE, JOHNSTON e BARDIN (1992) numa revisão de 20 trabalhos da literatura.

Segundo revisão de OJEDA-CASAS, GARCIA-ARA e DIAZ-PENA (1988), infecção e asma são condições freqüentes em crianças, e suas relações complexas incluem:

- a infecção facilita ou potencializa a sensibilização mediada por anticorpos IgE; com certa freqüência, após sarampo, coqueluche e bronquiolite, inicia-se a asma alérgica.
- sensibilização a vírus, mediada por IgE pós-bronquiolite a vírus sincicial respiratório e parainfluenza, que foi documentada por WELLIVER et al. (1980).
- diminuição da resposta β -adrenérgica pela infecção vira, está confirmada por estudos *in vitro* e *in vivo* (CORNE & HOLGATE, 1977).
- lesão viral do epitélio das vias aéreas, expondo os “irritans receptors” e estimulando broncoconstrição vagal.
- aumento da produção de muco que está sob controle vagal; haveria então efeito combinado de hiper-reatividade brônquica e obstrução de pequenas vias aéreas por quantidade excessiva de muco.

Quase dez anos depois, revisaram-se os mecanismos pelos quais os vírus podem provocar sibilância (BALFOUR-LYNN, 1996; CORNE & HOLGATE, 1997):

Hiper-reatividade pós-viral – que pode durar até sete semanas, por lesão do epitélio com aumento da permeabilidade a antígenos, perda de fatores relaxantes, e exposição de receptores colinérgicos. Evidências recentes apontam para deficiência vírus-induzida na produção endógena de óxido nítrico, contribuindo para a HRB.

Diminuição da função pulmonar – obstrução habitualmente sub-clínica, pode ocasionar sibilância em indivíduos predispostos. A virose determina redução da resposta β -adrenérgica, e as pesquisas têm mostrado que a lesão viral do epitélio pode desencadear broncoconstrição, por alteração do metabolismo da substância P, um neuropeptídeo que contribui para o tônus broncomotor.

Inflamação das vias aéreas – a resposta à agressão viral se dá com afluxo de células inflamatórias, liberação de mediadores, produção de citocinas, e ainda, com a participação de moléculas de adesão.

Por que algumas crianças sibilam frente a viroses respiratórias e outras não?

Esta observação teve as peças do seu quebra-cabeça revistas e organizadas por BALFOUR-LYNN (1996) e, em que pese a complexidade das relações entre elas, identificam-se dois grupos:

• FATORES DE RISCO DO HOSPEDEIRO

- a) **idade e sexo** – sibilância é mais comum em lactentes jovens, decorrente de fatores imunológicos, embora o tamanho da via aérea também seja importante. Sibilância por VSR, parainfluenza e adenovírus, é mais freqüente no sexo masculino; provavelmente relacionada a diferenças na função pulmonar e calibre relativo das vias aéreas.
- b) **condições sócio-econômicas** – o risco de doença grave por VSR é muito maior nos lactentes de famílias com baixa renda e excesso de pessoas na casa; motivo presente também nas crianças que ficam em creches: há maior chance de contaminação viral.
- c) **fumo passivo** – aumenta quatro vezes o risco de bronquiolite e três vezes o risco de qualquer DR de vias aéreas inferiores; e mais: estas doenças ocorrem em **idade mais precoce**. O risco está mais relacionado ao fumo materno; mães ficam mais tempo com a criança. Recentes evidências implicaram o fumo durante a gravidez em alterações pulmonares que resultam em **função pulmonar diminuída ao nascimento**.
- d) **aleitamento materno** – confere proteção diminuindo a severidade da doença sibilante, especialmente a VSR: há IgA específica no colostro e α -interferon que suprime a resposta linfoproliferativa ao VSR.
- e) **atopia** – estudos obtiveram resultados conflitantes (SKONER & CALIGUIRI, 1988), provavelmente pela dificuldade em determinar atopia no lactente; porém, recentes evidências mostraram que o risco de desenvolver sibilância no primeiro ano de vida é *inversamente proporcional* à IgE de cordão; não há relação no segundo ano, e no terceiro ano há correlação positiva entre níveis de IgE e risco de doença sibilante (HALONEN et al, 1992; HALONEN et al, 1993). Assim, embora a atopia possa afetar a sibilância viral, é *improvável* que seja importante no lactente.
- f) **fatores pulmonares** –
 - *função pulmonar basal*, medida antes de qualquer DR em lactentes jovens, mostrou-se fator de risco para sibilância (MARTINEZ et al, 1988) permanecendo evidenciável até os três anos de idade.
 - *lesão pulmonar precoce*, como na displasia broncopulmonar, ou prematuros que necessitaram ventilação mecânica.
 - *hiper-reatividade exacerbada* pode estar presente em alguns lactentes, porém a relação com sibilância *não está clara*; de todo modo parece que HRB não é uma característica do chiado em lactentes (SILVERMAN, 1993).

• ALTERAÇÕES NA RESPOSTA IMUNE ÀS VIROSES

- a) há evidências crescentes de que uma parcela dos lactentes tem resposta imune imatura ou anormal a algumas viroses, mormente VSR.
- b) a desregulação imune provocaria maior número de infecções; mas não está claro se, na verdade, a expressão clínica é *mais evidente* nos chiadores, ou ambas as hipóteses.

c) desregulação imune permitiria ainda que os vírus causassem maior efeito no hospedeiro: em havendo *deficiência*, os vírus provocariam maiores lesões, o que é muito evidente nas crianças sob tratamento imunossupressor. De forma análoga, a resposta imune *exagerada* também pode ser danosa ao hospedeiro.

Nestas alterações da resposta imunológica, estão implicados fatores relacionados a:

a) imunidade mediada por células – efeito protetor e efeito patológico.

b) imunidade humoral – efeito da idade

– anticorpos maternos

– subclasses de IgG

c) imunidade da mucosa – produção local de IgA

– produção local de IgE

Cabe ressaltar que uma das observações mais consistentes, e também mais negligenciada, nos estudos sobre a prevalência de asma, é a **relação inversa entre asma e a incidência de infecções respiratórias** (MARTINEZ, 1994).

Esta questão permanece amplamente incompreendida, porém, é plausível a hipótese de que as infecções respiratórias repetidas seletivamente promovem o desenvolvimento de células auxiliaadoras do tipo 1 (linfócitos Th1), que produzem interleucina 2 e γ -interferon que, por sua vez, é um potente inibidor da produção de IgE pelos linfócitos B.

As infecções virais, ao estimular a via Th1, atuariam inibindo a proliferação de clones Th2, que produzem interleucina 4, 5 e 10 – sendo a interleucina 4 um potente estimulante da síntese de IgE e a interleucina 10, um inibidor da proliferação de células Th1 – diminuindo, assim, a chance de sensibilização alérgica (MARTINEZ, 1994).

2.2 - DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DO RGE

A palavra *refluxo* é de origem latina, “*re-fleure*”, e significa “fluxo para trás”.

RGE é o trânsito retrógrado do conteúdo gástrico ao esôfago, não importa até que nível: pode haver exteriorização pela boca (vômito/regurgitação) ou não, constituindo o RGE oculto ou silencioso. O termo não implica doença, dado o RGE ser evento fisiológico; por isso, cunhou-se a expressão **doença por RGE**, para designar os diversos quadros clínico-patológicos causados por refluxo. Outro modo de definir RGE, é conceituá-lo no espectro das disfagias: como distúrbio da deglutição na sua fase esofágica (MENDELSON, 1993).

Didaticamente, adota-se a classificação proposta por BOYLE (1989) :

RGE Fisiológico – ocorre em adultos e crianças, nos períodos pós-prandiais, atingindo terço distal do esôfago, em episódios de curta duração, que, somados não ultrapassam uma em 24 horas do dia, e não causam doença (JOLLEY, 1981; ORENSTEIN, 1991) .

RGE Funcional – tem características patológicas evidenciadas nos exames subsidiários, mas **não** causa doença. Ocorre em lactentes vomitadores ou não, geralmente auto-limitado, desaparece até os 4 anos de idade, mas freqüentemente se torna patogênico.

RGE Patológico – além das características patológicas, é **patogênico**, isto é, causa doença. O alvo primário é o esôfago – esofagite ocorre em até 83% das crianças afetadas e estenose em torno de 10%, enquanto metaplasia (esôfago de Barret) e carcinoma são ocorrências raras (HERBST & MEYERS, 1981; BOYLE, 1989). Doença respiratória pode ocorrer por aspiração ou via reflexos, que também estão implicados na gênese de manifestações como: angina torácica não-cardíaca, bradicardia, apnéia, e síndrome de Sandifer.

RGE Secundário – decorrente de doença de base que lesa ou impossibilita o funcionamento da barreira anti-RGE: retardo neuromotor grave de qualquer etiologia, mormente encefalopatia anóxica neonatal; atresia de esôfago corrigida; hérnia hiatal e disautonomia familiar – nesta e noutras neuropatias, está afetado o controle neural do EEI. Miopatias e síndromes que cursam com hipotonia são exemplos de RGE secundário. Este tipo de RGE costuma ser refratário ao tratamento clínico, necessitando cirurgia para seu controle, o que é particularmente comum nos neuropatas (FOGLIA et al, 1980; JOHNSON et al, 1981; HERBST & MEYERS, 1981; FONKALSRUD et al, 1987; BOYLE, 1989; SPITZ et al, 1993).

3.3 - FISIOPATOGENIA DO RGE

Na junção esôfago-gástrica há uma **barreira anti-refluxo** (FIGURA 2), constituída por:

- **fatores extrínsecos**, atuam comprimindo o esôfago distal : porção crural do diafragma, membrana freno-esofágica, fixação do esôfago pela artéria gástrica e túnel hepático. Dentre estes, o mais importante é o crura diafragmático – estudos eletromiográficos em humanos mostraram contração simultânea à do esfíncter esofágico inferior (EEI), ou seja, funcionalmente equivale a um esfíncter externo (MITTAL, 1990).

- **fatores mecânicos**, atuam como válvula: obliquidade do ângulo de His, feixe muscular de Willis, roseta mucosa gástrica, comprimento do esôfago intra-abdominal, e esfíncter esofágico inferior. Dentre os fatores intrínsecos, indubitavelmente, o EEI é o principal responsável pela competência da barreira anti-refluxo, que, por assim dizer, congrega as forças de fechamento (BOIX-OCHOA, 1986).

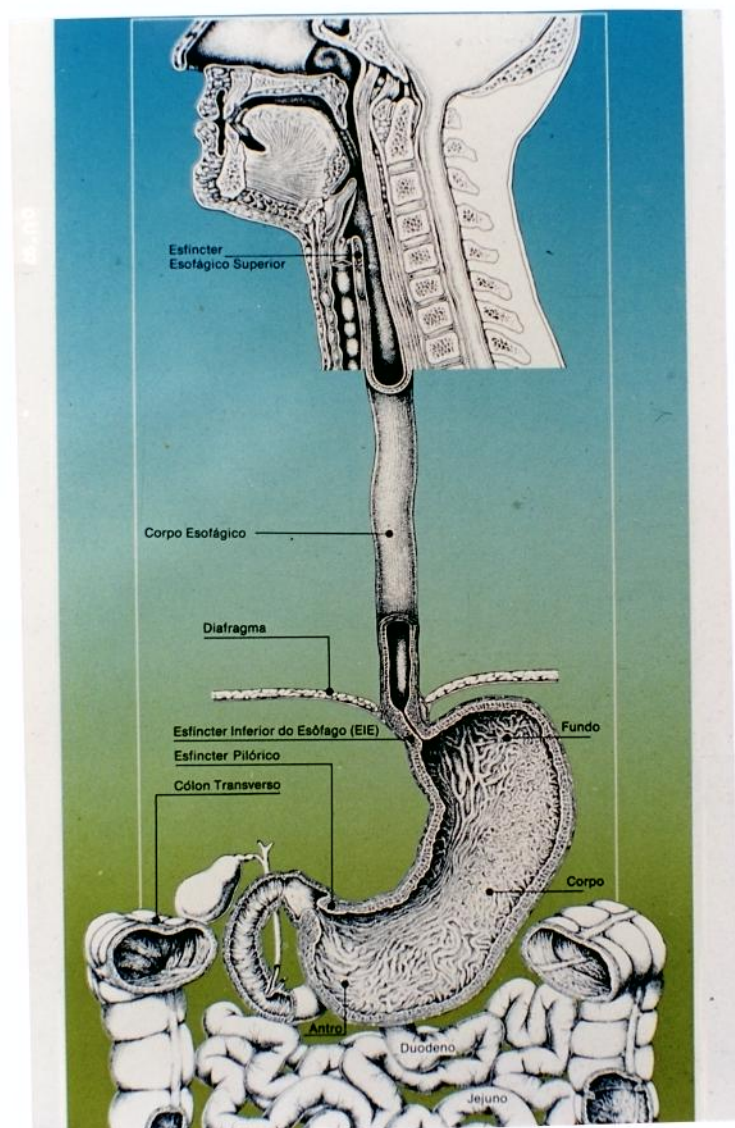


FIGURA 2 - Anatomia esôfagogástrica: barreira anti-RGE, relação com trato respiratório.

Sabe-se que a principal **disfunção do EEI** está relacionada aos **relaxamentos espontâneos transitórios**, ou seja, não-associados à deglutição, de duração maior que 5 segundos, que ocorrem nos indivíduos normais no período pós-prandial. Estes relaxamentos tem frequência e duração claramente aumentadas nos doentes: 60% dos RGEs em adultos (HOLLOWAY & DENT, 1990) e 34% dos RGEs em crianças (WERLIN et al, 1980), comparados a controles.

Nem todo relaxamento transitório espontâneo resulta em RGE: em voluntários assintomáticos, essa taxa é de 35%, enquanto nos doentes com esofagite a proporção se eleva para 65%. Esses relaxamentos parecem independender da pressão de repouso no EEI (MITTAL,1990; HOLLOWAY & DENT, 1990; ORENSTEIN, 1992).

Há evidências de que o sistema NANC é o mediador dos relaxamentos transitórios que estão sob controle do nível de consciência e postura, sendo totalmente suprimidos durante o sono e quando na postura supina (HOLLOWAY & DENT, 1990). Distensão gástrica, como ocorre às refeições, mostrou-se potente fator desencadeante de tais relaxamentos, provavelmente por reflexo vago-vagal decorrente do estímulo de mecanoreceptores nas paredes gástricas, particularmente na região da cárdia e na pequena curvatura (SONDHEIMER, 1988; HOLLOWAY & DENT, 1990).

FATORES ASSOCIADOS que, freqüentemente, podem favorecer RGE são:

a) **hipotonia do EEI** – ocorreu em 12% dos RGEs à pHmetria/manometria das crianças estudadas por WERLIN et al. (1980); foi considerado mecanismo importante, mas atualmente sabe-se que permite RGE apenas quando a pressão é muito baixa (menor que 5 mm Hg), o que é mais comum em portadores de esofagite proeminente. Estabeleceu-se assim um problema “tipo ovo-galinha”: tal hipotonia seria causa ou consequência da esofagite? (SONDHEIMER, 1988; ORENSTEIN, 1992).

O efeito do tratamento da esofagite na pressão do EEI foi variável (ORENSTEIN, 1992), mas a maioria das pesquisas não encontrou diferenças de pressão no EEI, nem na dismotilidade esofágica após cura endoscópica da esofagite (SONNENBERG et al, 1982; ARANA, TOVAR & GARAY, 1986; KATZ et al, 1986; ECKARDT, 1988).

b) **aumentos transitórios de pressão intra-abdominal**: este fator esteve associado a 54% dos RGEs em crianças (WERLIN et al, 1980). Ocorrem em diversas situações fisiológicas (durante choro, defecação, tosse, riso, etc.) e são exemplos de forças de abertura. Entretanto, só causam RGE quando coincidem com relaxamentos transitórios espontâneos do EEI, porque senão, o crura diafragmático, agindo como esfíncter externo (BOYLE, 1989), compensa: da mesma forma que o faz durante o movimento inspiratório. Isto explica porque indivíduos com hérnia diafragmática têm maior incidência de doença por RGE (ORENSTEIN, 1994).

c) **elevações de volume/pressão intra-gástrica** – refeições fartas, aerofagia e bebidas carbonadas ameaçam a barreira anti-refluxo, a qual ainda é suplantada durante a deglutição, a eructação e a regurgitação de material nocivo (BOIX-OCHOA, 1986; SUTPHEN, 1990; ORENSTEIN, 1991). Aumento de pressão intragástrica também ocorre na obesidade, na gravidez, por esforço físico, tosse, espirros e durante diálise

peritoneal (ORENSTEIN, 1994).

- d) **retardo de esvaziamento gástrico:** ocorre em aproximadamente 50% das crianças com RGE moderado/grave (CANNON et al, 1981; HILLEMEIER et al, 1981; DI LORENZO et al, 1987; LIN et al, 1989; CUCCHIARA et al, 1991a; CARROCCIO et al, 1992) e atua aumentando o volume/pressão intragástrica (McCALLUM, 1990). As técnicas de estudo do esvaziamento gástrico não estão padronizadas e são sujeitas a erro (TOTHILL, MCLOUGHLIN, HEADING, 1978), o que dificulta a avaliação; porém, estudos que contestaram a associação entre RGE e retardo do esvaziamento gástrico (JACKSON et al, 1989) foram realizados em condições não-fisiológicas (ORENSTEIN, 1994). Além do mais, é clássico o doente referir piora dos sintomas com a ingestão de alimentos que reconhecidamente retardam o esvaziamento gástrico, como gorduras, chocolate e fibras vegetais (McCALLUM, 1990).
- e) **presença de esofagite macro e/ou microscópica:** libera mediadores inflamatórios que interferem com a motilidade esôfago-gástrica e favoreceriam RGE, criando um ciclo vicioso (BOIX-OCHOA, 1986; MAHONY et al, 1988; MITTAL, 1990). Essa teoria, aventada por STANCIU & BENNET (1974), não foi totalmente confirmada (ORENSTEIN, 1992).

3.4 - RGE E ESOFAGITE

Em havendo RGE patológico, esofagite ocorre em aproximadamente 68% dos adultos (BREMNER, BREMNER & DEMEESTER, 1995) e em até 83% das crianças (ORENSTEIN, 1991). Entretanto pacientes com RGE e manifestações digestivas e/ou respiratórias severas podem apresentar-se com esôfago normal, o que remete ao estudo dos fatores determinantes de esofagite, a saber:

- **potencial lesivo do material refluído:** HCl, pepsina e refluxo duodenogástrico – sem dúvida, o fator mais extensamente estudado é RGE ácido. Entretanto, esofagite pode ocorrer por outros agentes, como visto na esofagoscopia de pacientes com RGE ácido dentro dos padrões normais à pHmetria de 24 horas, e em gastrectomizados ou portadores de acloridria (BREMNER et al, 1995; ORENSTEIN, 1991; FERREIRA et al, 1993). A esofagite dita *alcalina* é ainda pouco conhecida, mas sabe-se que **não** está associada apenas a refluxos alcalinos.

Estudos do aspirado duodenal, gástrico e esofágico, com pHmetria de dupla sonda (gástrica e esofágica), e agora com sensores de pigmento biliar, evidenciaram o poder lesivo do conteúdo gástrico e intestinal não-ácido: pepsina, tripsina, sais/ácidos

biliares, enzimas pancreáticas, assim como o de substâncias alimentares hiper-tônicas (MALTHANER et al, 1991; GOLDSTEIN et al, 1990; BREMNER et al, 1995).

Existe considerável controvérsia sobre o papel do refluxo duodenogástrico – principalmente depois que estudos com cintilografia mostraram que sua ocorrência é fenômeno fisiológico e que a concentração de ácidos biliares não foi diferente entre portadores de esofagite erosiva e indivíduos normais (McCALLUM, 1990).

O papel da **pepsina no RGE** é pouco estudado: os ensaios com pepsina/pepsinogênio são complexos; ademais, ácido e pepsina estão presentes no suco gástrico e a atividade da pepsina é ácido-dependente (KOUFMAN, 1991). Estudos utilizando perfusão para produzir esofagite experimental em animais demonstraram que HCl/pepsina causavam, significativamente, mais lesão mucosa que HCl/bile, HCl/tripsina ou HCl isoladamente (GOLDSTEIN et al, 1990; BREMNER et al, 1995). Verificaram ainda que o HCl determinava lesão limitada a edema da submucosa. Em contraste, a pepsina provocava erosão, ulceração e extensa hemorragia submucosa. Quando associadas pepsina e bile, havia redução do poder lesivo da pepsina; porém, e apenas em pH alcalino, a bile e tripsina ocasionavam lesão considerável (KOUFMAN, 1991; BREMNER et al, 1995).

Recentemente, TRIADAFILOPOULOS, KACZYNSKA e IWANE (1996) estudaram o **papel dos eicosanóides** na doença por RGE; 71 doentes e 70 controles submetidos a endoscopia, biópsia, manometria e pHmetria. Nos portadores de esofagite erosiva (34 casos) e esôfago de Barret (11 casos), verificaram níveis significativamente maiores de leucotrieno B₄; os níveis de prostaglandina E₂ não diferiram entre grupos. O tratamento com omeprazol reduziu os níveis de LTB₄ e PGE₂, correspondendo a melhora clínica, endoscópica e histológica em 25 doentes. Este resultado sugere que LTB₄, produto proeminente do metabolismo do ácido aracdônico em neutrófilos, é um mediador dos fenômenos inflamatórios na esofagite de refluxo.

- **tempo de clearance ácido esofágico** – vários autores, usando teste do clearance ácido (KAHRILAS, 1990), pHmetria e endoscopia/biópsia, verificaram relação significativa entre o tempo com pH abaixo de 4 e esofagite péptica (STANCIU & BENNET, 1974; DAHMAS & ROTHSTEIN, 1984; SONDHEIMER, 1988; ECKARD, 1988; TYTGAT, 1991; SCHINDLBECK et al, 1996).

O clearance ácido é definido como o tempo em que o esôfago permanece acidificado após um episódio de RGE. Há que distinguir *clearance de volume* – tempo dispendido para remoção de fluido detectável do esôfago – de *clearance ácido*: tempo necessário para restaurar o pH esofágico até 4. O clearance ácido esofágico se dá em duas etapas:

na primeira ocorre virtualmente eliminação de todo o volume refluído: por gravidade e a ação de uma ou duas ondas peristálticas, deixando um resíduo mínimo que mantém o pH ácido, e que então é neutralizado por uma ou duas deglutições de saliva.

Assim, além de depender da motilidade esofágica, o clearance ácido depende da FUNÇÃO SALIVAR: frequência de deglutições espontâneas, que está muito diminuída durante o sono, e do volume e capacidade de tamponamento da saliva, cujo componente principal é o bicarbonato (KAHRILAS, 1990; SONNEMBERG et al, 1982).

A função protetora da saliva evidencia-se na forma do reflexo esôfago-salivar, no qual a dor por acidificação do esôfago, desencadeia o fluxo salivar (GOLDSTEIN, 1990), o que clinicamente se manifesta com hipersalivação, deglutições repetidas e o sintoma conhecido como “*waterbrash*”.

- **resistência da mucosa esofágica** – área em estudos, os mecanismos citoprotetores do esôfago ainda são pouco conhecidos, em contraste com o estômago, onde este conceito de barreira mucosa está bem estabelecido. Sabe-se que se dá em vários níveis:
 - defesas pré-epiteliais – o muco esofágico e a barreira mucosa ao influxo de íons são medíocres, comparados aos da mucosa gástrica ou duodeno-jejunal (BREMNER et al, 1995). A fina, descontínua camada de muco, prejudica a função protetora da camada aquosa abaixo, que sendo rica em bicarbonato, poderia tamponar os íons H^+ .
 - defesas epiteliais – o epitélio escamoso pluri-estratificado e altamente regenerativo provê adequada proteção mecânica e térmica. É dotado de permeabilidade seletiva pela presença de junções firmes entre as células das camadas menos superficiais.
 - defesas sub-mucosas – a rica vascularização assegura oxigenação e fluxo de bicarbonato, além de garantir a remoção de produtos de degradação das reações de tamponamento (GOLDSTEIN, 1990; BREMNER et al, 1995).
 - outros fatores – ação de prostaglandinas e o fator de crescimento epitelial originado do epitélio dos capilares, das plaquetas e talvez da saliva (ORENSTEIN, 1994).

A FIGURA 3 mostra imagens endoscópicas de esofagite de refluxo de intensidades leve, moderada e grave, além de mucosa esofágica normal (canto superior esquerdo) com gotículas de saliva.

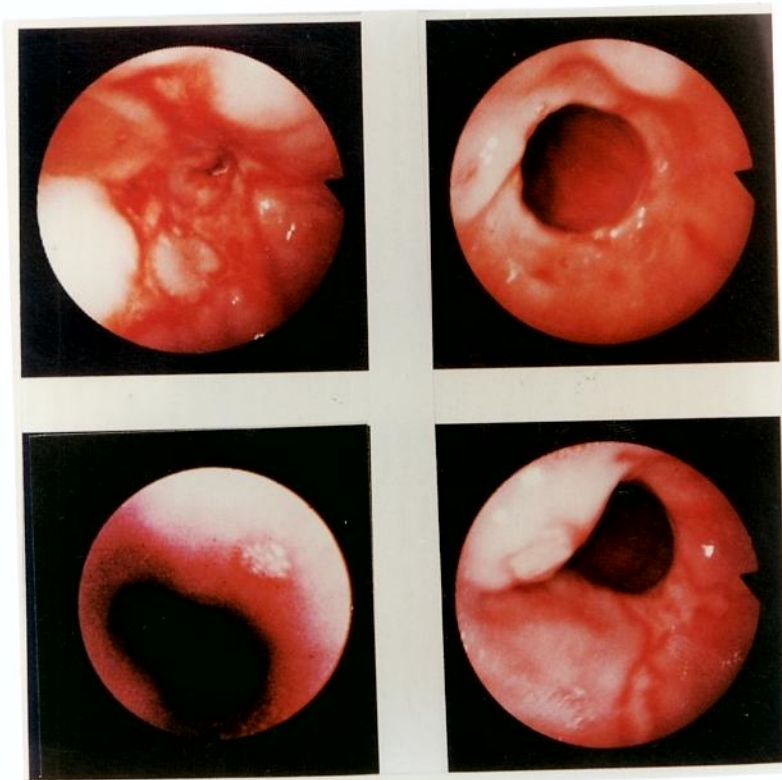


FIGURA 3 - Esofagoscopia: mucosa normal, esofagite leve, moderada e grave.

3.5 - RGE OCULTO E DOENÇA RESPIRATÓRIA

Em 1962, KENNEDY chamou a atenção para o RGE “silencioso”, isto é, sem os sintomas digestivos clássicos, como causa pouco reconhecida de doença pulmonar: 25 adultos pneumopatas; todos com tosse crônica (produtiva em 84% dos casos) e 28% com hemoptise. A investigação para supuração pulmonar crônica mostrou bronquite crônica em 21 casos e bronquectasias em 11, além de 1 caso de pneumonite crônica e outro de empiema. Apenas 10 (40%) pacientes referiam queimação retroesternal, mas confirmou-se RGE no RxEED, e/ou esofagite péptica na endoscopia, em todos os 25 pacientes.

A partir do estudo de KENNEDY, a atenção dos pesquisadores se voltou para a associação RGE e doença respiratória, já descrita em crianças por CARRÉ, 1960 – aparecendo então na literatura médica uma série de trabalhos clínicos e experimentais, que foram revisados por BARISH et al. (1985), ORENSTEIN & ORENSTEIN (1988), MANSFIELD (1989), PLATZKER (1990) e RUDOLPH (1995).

A alta incidência de **RGE oculto** em indivíduos cuja queixa principal era respiratória, foi constatada em adultos, onde variou de 57 a 66% (KOUFMAN, 1991; DeMEESTER et al, 1990). Em crianças, RGE silencioso ocorreu em 73% de 225 lactentes chiadores (CASAR et al, 1979) e 100% de 43 crianças com DR sibilante (DANUS et al, 1976).

Um trabalho amplamente reconhecido encontrou RGE em 60% de 82 crianças com asma e/ou pneumonias de repetição (BERQUIST et al, 1981) e esta taxa foi similar em outras pesquisas: 59% de 52 crianças pneumopatas crônicas com esofagite de refluxo (BAER et al, 1986), 70% de 315 crianças com RGE à pHmetria e DR recorrente/crônica: apnéia, estridor, tosse crônica, asma, pneumonia e bronquiolite recorrente (ANDZE et al, 1991).

A autora encontrou RGE oculto em:

- 39,5% de 52 bebês chiadores (QUINTELLA & RIBEIRO, 1993a)
- 41% de 116 crianças com RGE, 90% delas com DR recorrente (QUINTELLA & RIBEIRO, 1993b)
- 53% de 230 crianças com RGE e doença respiratória recorrente (QUINTELLA & ESPIN-NETO, 1997)
- 54% dentre asmáticos com RGE à pHmetria esofágica de 24 horas (QUINTELLA, FERNANDES e ESPIN-NETO, 1997)
- 29% dentre portadores da síndrome do lactente chiador, com RGE comprovado à monitorização prolongada de pH esofágico (QUINTELLA, FERNANDES e ESPIN-NETO, 1997).

3.6 - IMPORTÂNCIA DO RGE NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Editoriais e comentários frisaram a importância do estudo da relação RGE-doença respiratória (GOODALL et al, 1981; HERBST, 1981; ALLEN & NEWHOUSE, 1984; BYRNE, 1989; GOLDMAN & BENNETT, 1990; SIMPSON & HAMPTON, 1991; BOOTH, 1992). Foram publicadas excelentes revisões do assunto (HERBST & MEYERS, 1981; BARISH, WU e CASTELL, 1985; ORENSTEIN & ORENSTEIN, 1988; MANSFIELD, 1989; RUDOLPH, 1995; BAUMAN, SANDLER E SMITH, 1996). Descreveram-se ainda novas entidades clínicas relacionadas a RGE, como a doença pulmonar associada a atresia de esôfago (WHITINGTON et al, 1977; PARKER et al, 1979), a síndrome da apnéia em vigília (SPITZER et al, 1984) e o soluço relacionado a esofagite (SHAY, MYERS, JOHNSON, 1984; GLUCK & POPE, 1986).

Houve interesse crescente quanto a manifestações atípicas de RGE, como a dor torácica de origem não-cardíaca (BEREZIN et al, 1989; DESCHNER & BENJAMIN, 1989; OGOREK & FISHER, 1989), síndrome de Sandifer (MANDEL, TIROSH, BERANT, 1989; ORENSTEIN, 1991), síndromes neuropsiquiátricas raras (BRAY et al, 1977); bradicardia (HERBST et al, 1978; SEE et al, 1989) e a tríade de Herbst (HERBST, JOHNSON, OLIVEROS, 1976; SACHER & STAUFFER, 1990).

Também manifestações otorrinolaringológicas de RGE foram estudadas: rouquidão e dor de garganta crônicas, pigarro persistente e dor cervical à deglutição (BAIN et al, 1983; PEARLMAN, STIEGMANN e TETER, 1988; KOUFMAN, 1991; PUTNAM & ORENSTEIN, 1992; CHONE & GOMES, 1995), otite média recorrente (BAIN et al, 1983; STIEGMANN, 1987), sinusite crônica (BARBERO, 1996), disfagia e odinofagia (FISHER, PAINTER, MILMOE, 1981; TRIADAFILOPOULOS, 1989; CATTO-SMITH et al, 1991; KOUFMAN, 1991; CHONE & GOMES, 1995), laringite e laringotraqueite recorrentes, granuloma e úlcera de contato da laringe (WARD & BERCI, 1982; KAMBIC & RADSEL, 1984; OSSAKOW et al, 1987; CONTENCIN & NARCY, 1992; HANSON, KAMEL, KAHRILAS, 1995), *globus pharyngeus* e estenose laríngea pós-intubação traqueal (OSSAKOV et al, 1987; KOUFMAN, 1991).

Tosse crônica constitui frequente problema diagnóstico e atualmente tem-se ressaltado a importância de RGE na sua etiologia (IRWIN, 1989; KOUFMAN, 1991; ING, NGU e BRESLIN, 1991). Na infância, HOLINGER & SANDERS (1991) afirmam que em 82% dos casos a tosse crônica tem uma das seguintes etiologias, por ordem de frequência: asma, sinusite, RGE e artéria inominada aberrante. Em adultos: IRWIN, CURLEY e FRENCH (1990) resumem a três etiologias o diagnóstico de 90% dos casos de tosse crônica: asma, descarga pós-nasal e RGE. Entretanto, outros ignoram esta relação:

CLOUTIER & LOUGHLIN (1981) – estudaram 15 escolares com tosse por mais de dois meses, excluindo aqueles com história de asma, crupe, bronquiolite, pneumonia ou síndrome aspirativa; todos tiveram broncoespasmo induzido por exercício, revertido com o uso de teofilina 6 meses, embora vários persistissem com leve decréscimo no pico de fluxo expiratório. Os autores concluem que tosse crônica pode ser manifestação de HRB.

SEEAR & WENSLEY (1997) – investigaram 81 crianças com tosse por mais de três meses; 17% ficaram com o diagnóstico *indeterminado* porque embora compatível com asma, a tosse era muito produtiva; em 34 (42%) casos não chegaram a uma doença definitiva. Este grupo denominado *bronquite crônica pediátrica* foi comparado a um grupo de 60 asmáticos – todos os parâmetros analisados foram *estatisticamente divergentes*. Lamentavelmente, RGE e sinusite não foram sequer aventados.

É também da maior importância, a inclusão do RGE entre os fatores de risco para carcinoma de laringe, além do fumo e ingestão de álcool (WARD & HANSON, 1988; KOUFMAN, 1991). Além disto, erosões dentárias descritas desde 1969 como causadas por RGE, tiveram esta relação documentada (SCHROEDER et al, 1995).

Estabeleceu-se a associação de RGE com doenças infantis graves como displasia bronco-pulmonar, membrana hialina (HERBST et al, 1979; MAISELS, BALANTINE, KARL, 1985; GUIFFRE et al, 1987; SINDEL, MAISELS, BALLANTINE, 1989; St. CYR et al, 1989; RADFORD et al, 1995) e como causador/agravante da pneumopatia de crianças neuropatas (SONDHEIMER & MORRIS, 1979; JOLLEY et al, 1980; SPITZ et al, 1993) levando à piora do quadro respiratório e facilitando o aparecimento de sequelas pulmonares nestes pacientes.

Descreveu-se a frequente associação com fibrose cística, que foi investigada quanto aos mecanismos fisiopatogênicos do RGE, à evolução pós-tratamento e à relação com a fisioterapia respiratória (BENDIG et al, 1982; FOSTER et al, 1983; VINECOUR et al, 1985; SCOTT et al, 1985; DAB & MALFROOT, 1988; SMITH et al, 1989; CUCCHIARA et al, 1991; MALFROOT & DAB, 1991).

Outros trabalhos documentaram associação temporal entre RGE e manifestação respiratória, utilizando monitorização do pH esofágico (HERBST et al, 1978; PELLEGRINI et al, 1979; MARTIN et al, 1982; SPITZER et al, 1984; GLUCK & POPE, 1986; DeMEESTER et al, 1990; ING et al, 1991; SEE et al, 1992) ou ultrassonografia (WRIGHT, BAKER, MENY, 1988; GOMES & LALLEMAND, 1992; WESTRA, DERKX, TAMINIAU, 1994).

Finalmente, estudos abertos, alguns randomizados, apontam melhora duradoura do quadro respiratório com o tratamento do RGE (CASAR et al, 1979; EULER et al, 1979; BERQUIST et al, 1981; HOYOUX et al, 1985; BUTS et al, 1986; MALFROOT et al, 1987; SHEPHERD et al, 1987; PERRIN-FAYOLLE et al, 1989; OJEDA-CASA et al, 1990; ANDZE et al, 1991; CHEN et al, 1991; LARRAIN et al, 1991; QUINTELLA & RIBEIRO, 1993c; TUCCI et al, 1993; HARDING et al, 1996).

Encontra-se também razoável número de estudos clínico-epidemiológicos que mostram a maior incidência de RGE em vários grupos de doenças respiratórias (DR), de processos obstrutivos crônicos a fibrose pulmonar – em relação à literatura, à população de modo geral, ou comparados a grupos-controle (PEARSON & WILSON, 1971; MAYS, DUBOIS, HAMILTON, 1976; EULER et al, 1979; PERRIN-FAYOLLE et al, 1980; BERQUIST et al, 1981; BAER et al, 1986; BUTS et al, 1986; SONTAG et al, 1990; ANDZE et al, 1991; KOUFMAN, 1991; GOMES & LALLEMAND, 1992).

Dentre as DRs associadas a RGE, a literatura mostra que **asma** é a que despertou maior interesse, como se pode constatar numa revisão parcial realizada recentemente

(OVERHOLT & VORHEES, 1966; BABB, NOTARANGELO, SMITH, 1970; FRIEDLAND, YAMATE, MARINKOVICH, 1973; MAYS, 1976; MANSFIELD & STEIN, 1978; SHAPIRO et al, 1979; PERRIN-FAYOLLE et al, 1980ab; GOODAL et al, 1981; MARTIN et al, 1982; BOYLE et al, 1985; HERVÈ et al, 1986; WILSON et al, 1987; EKSTRÖM & TIBBLING, 1989; GUSTAFSSON, KJELMANN, TIBBLING, 1990; OJEDA-CASAS et al, 1990; LARRAIN et al, 1991; SONTAG et al, 1992; TUCCI et al, 1993; SCHAN et al, 1994; JACK et al, 1994; HARDING et al, 1996).

O papel do RGE na síndrome da morte súbita e no que, recentemente se conhece com a sigla ALTE – “Apparent Life-Threatening Event”, também foi objeto de várias pesquisas (HERBST et al, 1978; FARREL, WOLSKE, BROKER, 1983; MACFADYEN et al, 1983; MENON, SCHEFFT, THACH, 1985; SPITZER & FOX, 1986; VANDENPLAS & SACRÈ, 1988; JOLLEY et al, 1991; VEEREMAN-WAUTERS et al, 1991; SEE et al, 1992; GOMES & LALLEMAND, 1992).

3.7 - DOENÇA RESPIRATÓRIA COMO CAUSA DE RGE

Esta teoria embasou-se em alguns fatos:

- alta incidência de RGE dentre portadores de processos pulmonares obstrutivos
- portadores de RGE manifesto por doença respiratória respondem com duradoura melhora ao tratamento do refluxo, enquanto doentes com a forma clássica têm taxas de recaída de até 70% (VANDENPLAS, 1992).
- alguns autores (SINGH & JAIN, 1983; MOOTE et al, 1986) referiram melhora do RGE com o tratamento da doença respiratória, no caso, asma brônquica.

As explicações possíveis seriam:

1. A bronco-obstrução aumenta a pressão trans-diafragmática e “sugaria” o conteúdo gástrico para o esôfago; enquanto “air-trapping” ou enfisema, causando rebaixamento/achatamento do diafragma poderia interferir na competência do esfíncter esofágico inferior (EEI), segundo CLEMENCON & OSTERMAN (1961) e BOYLE et al.(1985). Contrariamente, trabalho experimental em indivíduos normais mostrou que esforços inspiratórios máximos podem produzir pressões trans-diafragmáticas de até 300 cm H₂O sem causar RGE (GOLDMAN & BENNET, 1990).
2. A pressão do EEI em asmáticos é manométricamente menor do que em pessoas saudáveis: confirmado em adultos por SONTAG et al.(1990) ao estudar 104 asmáticos e 44 controles, e por HARDING et al. (1996). Entretanto, em crianças, GUSTAFSSON et al. (1986) não encontraram diferença.

3. O tratamento medicamentoso da doença respiratória poderia desencadear RGE. Pesquisas mostraram que a administração sistêmica de β -agonistas diminui a pressão no EEI, e ZFASS et al. (1970) evidenciaram receptores β -adrenérgicos inibitórios no esôfago distal, que estimulados levam a redução na pressão do EEI. A teofilina sabidamente diminui a pressão no EEI e aumenta a secreção ácida do estômago, e pode promover ou facilitar RGE (EKSTRÖM, LINDGREN, TIBBLING, 1989; GOLDMAN & BENNET, 1990; SIMPSON & HAMPTON, 1991).

Entretanto, os autores não encontraram diferença na frequência de RGE ou esofagite péptica entre asmáticos, com ou sem broncodilatador, seja teofilina ou β -agonistas adrenérgicos (GUSTAFSSON et al, 1990; SONTAG et al, 1990; HARDING et al, 1996).

Outros argumentos **contra** esta teoria:

- estudos em mucoviscidóticos mostrando alta incidência, 85% de RGE à pHmetria de 24 horas em lactentes até dois meses de vida, ainda sem doença pulmonar. Depois dos 5 anos de idade, a prevalência de RGE diminui enquanto a de doença pulmonar aumenta (MALFROOT & DAB, 1995).
- a melhora duradoura dos pacientes com RGE-doença respiratória é apenas clínica, pois rigoroso estudo de LARRAIN et al.(1991) mostrou que o RGE permanece, como verificado à pHmetria após 6 meses de tratamento clínico, e o quadro respiratório recrudesce, a intervalos de tempo variáveis, com a suspensão do tratamento anti-RGE.
- os estudos que mostraram melhora do RGE com o tratamento da asma (SINGH & JAIN, 1983; MOOTE et al, 1986) talvez não tenham utilizado metodologia adequada: o primeiro baseou suas conclusões em escore de sintomas clínicos de RGE, ignorando a alta frequência de RGE oculto. MOOTE et al. utilizaram pHmetria diurna durante 3 períodos de 60 minutos (basal, durante broncoespasmo metacolina-induzido e após salbutamol inalado), o que não parece suficiente para documentar “melhora do RGE”, considerando-se a importância dos refluxos no período noturno. Além disso, é temeroso extrapolar que a diminuição do número/duração dos episódios durante 60 minutos possa significar *melhora da doença por RGE*.
- adicionalmente, EKSTRÖM & TIBBLING (1989b), encontraram justamente o contrário: que o broncoespasmo não muito severo pode reduzir RGE.

Desta forma, concordamos com GOLDMAN & BENNET (1990), SIMPSON & HAMPTON (1991), e editorial de *Lancet* (1990), quando afirmam que asma ou doença respiratória e seu tratamento até podem facilitar RGE, ou desencadear um ciclo vicioso; mas, provavelmente o inverso é mais importante, e as evidências apontam nesta direção.

3.8 - RGE , DISFAGIA E DOENÇA RESPIRATÓRIA

É importante lembrar que na doença respiratória por RGE, seguramente estão implicados os **mecanismos de defesa contra aspiração** das vias aéreas superiores e inferiores (SASAKI & ISAACSON, 1988, RUDOLPH, 1995); a maioria são **reflexos** que fecham ou limpam a via aérea, podendo causar sinais como estridor, tosse, ou sibilância.

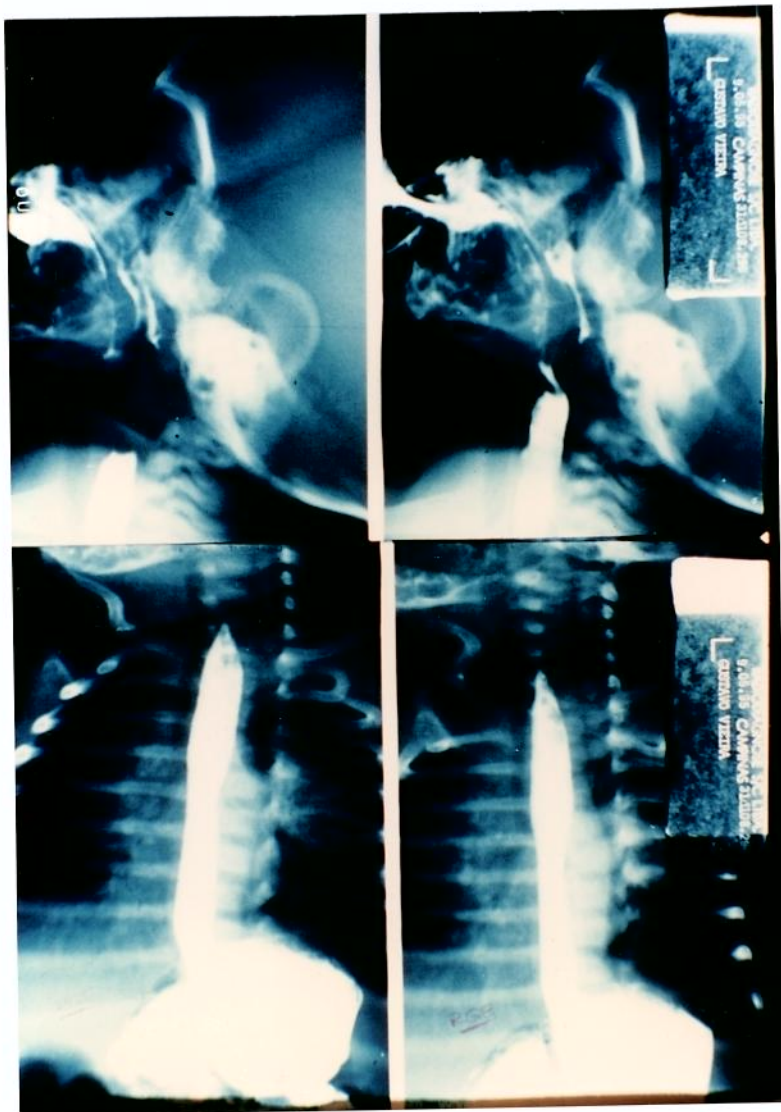


FIGURA 4 - RxEED mostrando RGE e refluxo faringo-nasal

Ocorrendo falhas nestes mecanismos – o que por imaturidade é mais comum na infância – o quadro respiratório será mais grave (SASAKI & ISAACSON, 1988; RUDOLPH, 1995; BRODSKY & VOLK, 1993).

No caso de doença do trato respiratório baixo a **glote/epiglote** e o **esfincter esofágico superior (EES) ou cricofaríngeo** (FIGURA 3), são de crucial importância (OESTREICH & DUNBAR, 1984), enquanto disfunções do cricofaríngeo associadas às do fechamento velofaríngeo possibilitam que o RGE avance, constituindo o **refluxo gastro-esôfago-faríngeo**, determinando patologias otorrinolaringológicas por mecanismo aspirativo (FISHER et al, 1981; BRODSKY & VOLK, 1993; RUDOLPH, 1995).

Alguns pacientes com RGE apresentam **hipertensão** no EES, mas **respondem** com aumento pressórico adicional à infusão esofágica de HCl – estes indivíduos se queixam da sensação conhecida como *globus pharyngeus* (FISHER et al, 1981).

Os portadores de RGE associado a refluxo esôfago-faríngeo apresentam **hipotensão** no EES e **não respondem** à infusão de ácido – a manifestação clínica inclui DR recorrente/crônica (FISHER et al, 1981).

Aspiração primária, durante a deglutição, pode decorrer de RGE através de dois mecanismos: a doença por RGE pode induzir anormalidades motoras esofágicas (HILLEMEIER et al, 1983; CUCCHIARA et al, 1986; ARANA, TOVAR, GARAY, 1986; MAHONY et al, 1988), como peristalse anormal e contrações simultâneas que levam a distúrbio da deglutição. Alternativamente, RGE pode iniciar um ciclo vicioso refluxo-desnutrição, onde desnutrição reduz o controle neuromuscular e adicionalmente promove mais RGE (CATTO-SMITH et al, 1991; BAUMAN et al, 1996).

3.9 - MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E DE AVALIAÇÃO DO RGE

I) **Seriografia esôfago-gastro-duodenal** – a técnica foi padronizada por McCAULEY et al. (1978) classificando o RGE conforme o nível atingido pela coluna de bário no esôfago (FIGURA 5), e sua positividade pode ser alta quando as recomendações são executadas com rigor, principalmente no que diz respeito a não fazer a pesquisa de RGE durante o choro e a garantir enchimento gástrico adequado – seguramente as maiores causas de exame falso-negativo. Observadas estas condições, a positividade varia de 80% (ARASU et al, 1980; ROBERTS et al, 1980) até 95% (QUINTELLA et al, 1993b; OZELAME et al, 1988) na suspeita clínica de RGE.

A sensibilidade também é alta quando comparada à pHmetria: 85% em 48 crianças (JOLLEY et al, 1979); 86% em 109 adultos (MEYERS et al, 1985). Quanto a esofagite, o RxEED só diagnostica casos graves (OTT, GELFAND, WU, 1989).

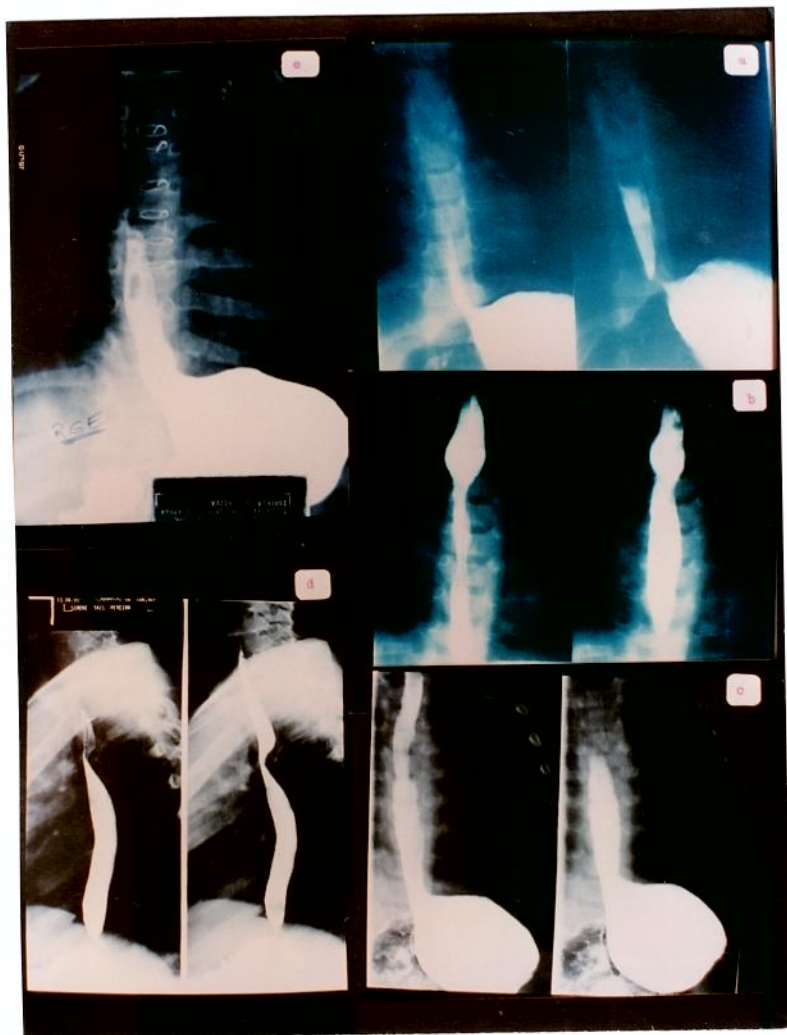


FIGURA 5 - RxEED

- a) RGE grau 1.
- b) RGE grau 3 e atresia de esôfago corrigida.
- c) RGE grau 3, aspecto típico em “taco de golfe”.
- d) RGE grau 3 e anel vascular.
- e) RGE grau 2; sd. de Down e cardiopatia operada.

Outros autores obtiveram sensibilidade intermediária: 50% e 63% (ARASU et al, 1980; KAWAKAMI et al, 1986). E alguns relatam positividade muito baixa: GONSALEZ (1991) apenas 18% e DANTAS (1992), 11,6%. Estas discrepâncias sugerem que “a presença de RGE está diretamente relacionada à diligência da procura” por parte do radiologista e que diferenças na técnica são muito importantes (McCAULEY et al, 1978).

Entre as desvantagens do RxEED está a possibilidade frequente do resultado falso positivo, devido a baixa especificidade (21% em SEIBERT et al, 1983). Falsos-positivos ocorrem em torno de 31,3% (MEYERS et al, 1985) – fato este que o torna **absolutamente inadequado** para avaliar evolução ou fazer parte dos critérios de alta. Ademais, um exame bem feito requer exposição razoável a radiação.

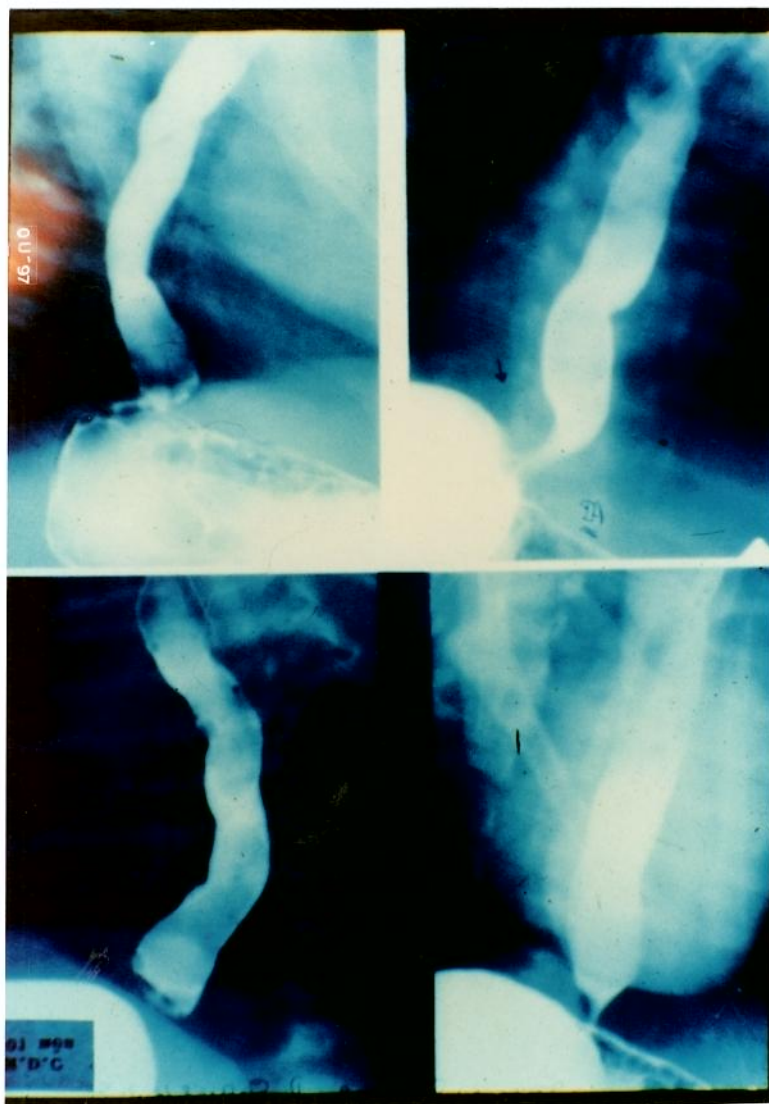


FIGURA 6 - RxEED: grande hipotonia do esôfago, discinesia e retardo no clearance esofágico em criança com síndrome da apnéia em vigília.

O grande mérito do estudo baritado consiste na capacidade de avaliar a anatomia do trato digestivo, fazendo o diagnóstico diferencial das malformações congênitas no lactente jovem com vômitos exacerbados (estenose hipertrófica de piloro, membranas antrais/duodenais, mal-rotação intestinal, hérnia hiatal). Evidencia ainda compressões (mormente anel vascular, FIGURA 5), fístulas, úlceras e estenose esofágicas.

No aspecto funcional, o **deglutograma** pode revelar distúrbio de deglutição, aspiração para traquéia e refluxo faringo-nasal; o trânsito esôfago-gástrico pode mostrar hipotonia (FIGURA 6), dilatação, discinesia e retardo do clearance esofágico, e aspectos da junção esôfago-gástrica, como o ângulo de His. A observação do trânsito antro-piloro-duodenal pode evidenciar retardo do esvaziamento gástrico e piloroespasm.

II) Ultrassonografia do abdome superior – técnica de utilização recente no estudo do RGE, já tem seu lugar assegurado pelas excelentes particularidades: o método, além de não-invasivo, é prático, rápido e de baixo custo – tendo substituído a radiologia como exame de primeira linha em vários serviços estrangeiros (NAIK & MOORE, 1984; WESTRA et al, 1990; RICCABONA et al, 1992).

Segundo os autores a sensibilidade deste teste é de 85 a 100%, enquanto a especificidade varia de 58 a 87,5% (NAIK & MOORE, 1984; WESTRA et al, 1990 ; RICCABONA et al, 1992). Um serviço que mostre especificidade acima de 85% pode fazer da ecografia adequada para afastar RGE patológico ou compor critérios de alta/cura.



FIGURA 7- RGE à ultrassonografia e ao RxEED: mesma abertura do EEI.

À semelhança de outros métodos, a US carece de padronização, além de que ainda é pequeno o número de estudos disponíveis na literatura. NAIK & MOORE (1984) consideram patológico dois ou mais episódios até a metade do esôfago; RICCABONA et al. (1992) consideram fisiológico até três episódios e WESTRA et al.(1990) negativo quando há um episódio breve (menor que dois segundos) ou nenhum RGE.

Por outro lado, GOMES & MENANTEAU (1991) em estudo controlado com casuística grande – 350 pacientes e 300 crianças assintomáticas; 225 pacientes foram submetidos a pHmetria simultânea e 80 deles adicionalmente avaliados com endoscopia. Usando leite

como refeição de prova, definiram – normal: nenhum RGE, fisiológico: 1 a 2 RGEs, disfunção leve: 3 a 5 RGEs e disfunção grave: 6 ou mais RGEs, em 10 minutos.

A US permite ainda medir a porção intra-abdominal do esôfago – parâmetro que pode ser útil na avaliação da doença. Valores normais do comprimento do esôfago abdominal variam pouco com a idade; medidas abaixo de 2 cm no recém-nascido e 3 cm ao redor de três anos, são consideradas patológicas (WESTRA, WOLF & STAALMAN, 1990; GOMES & MENANTEAU, 1991). Estes autores também determinaram a duração do RGE, concluindo que refluxos rápidos, abaixo de 2 segundos, são fisiológicos.

Nós medimos a abertura máxima do esôfago abdominal (FIGURA 7) durante o refluxo e estabelecemos que valores acima de 0,7 cm não são compatíveis com RGE fisiológico – esta observação não consta na literatura revisada.

III) **Cintilografia esôfago-gástrica** – esta técnica, comparada ao RxEED, apresenta algumas vantagens: o paciente ingere leite adicionado de radiotraçador, o que permite observação mais próxima do fisiológico e mais prolongada da junção esôfago-gástrica, já que a irradiação é 40 a 50 vezes menor que no estudo radiográfico. Adicionalmente, a cintilografia complementa a pHmetria no paciente com DR e suspeita de RGE oculto, pois detecta refluxos neutros (TOLIA et al, 1993), passíveis de aspiração.

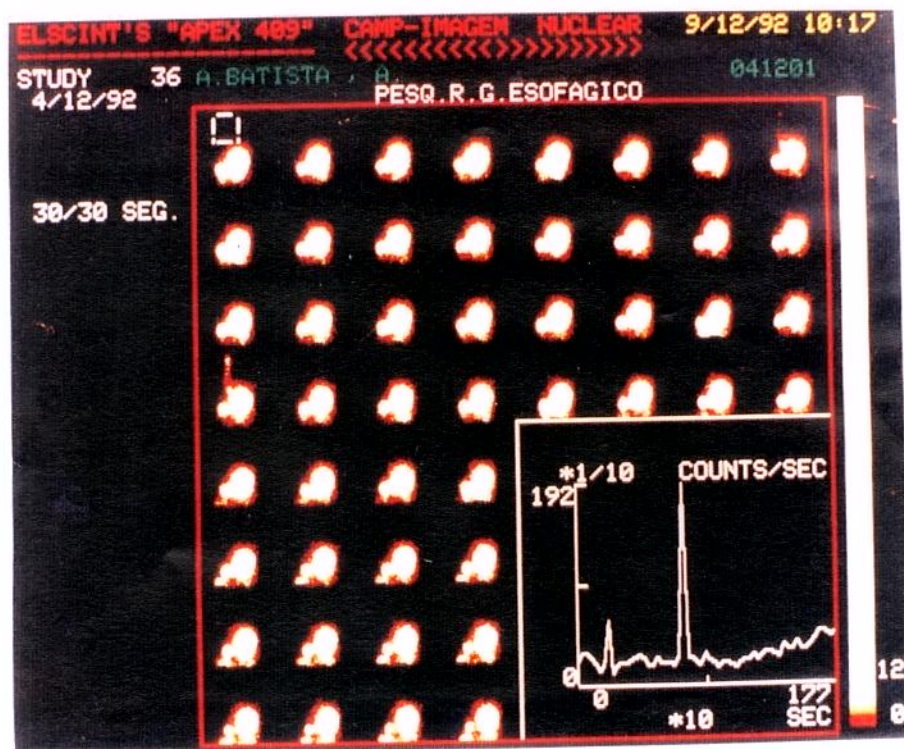


FIGURA 8 - Cintilografia esôfago-gástrica: dois RGEs em criança com asma.

Desvantagens: alto custo, disponibilidade limitada, incapacidade de avaliar anatomia e falta de padronização, tanto da técnica de exame quanto do que seja um resultado normal, principalmente em crianças (ORENSTEIN, 1991). Alguns autores consideram positivo a detecção de um episódio (ARASU et al, 1980; VANDENPLAS, DERDE, PIEPSZ, 1992).

Outros autores graduaram a severidade à semelhança do estabelecido para o estudo radiológico (McVEAGH, HOWMAN-GILES, KEMP, 1987). Outra alternativa foi proposta por FISHER et al. (1976), que estudando adultos doentes e controles, quantificaram o material refluído, estabelecendo que valores acima de 4% da radioatividade gástrica, detectada no início do exame, significavam RGE patológico.

A sensibilidade varia de igual (McVEAGH et al, 1987; QUINTELLA et al, 1993a) a ligeiramente superior à da radiologia contrastada (ARASU et al, 1980; KAWAKAMI, 1985). Entretanto, alguns autores relatam o inverso, 36% em SHAY et al. (1992). A especificidade é de 90 a 93% (FISHER et al, 1976; SEIBERT et al, 1983).

IV) Teste do refluxo ácido a curto tempo (teste de TUTTLE) – está em desuso, pela disponibilidade da monitorização prolongada. Coloca-se um sensor de pH no esôfago distal e com o paciente em posição supina, instila-se por sonda nasogástrica HCl 0,1N ou, recentemente, suco de maçã ($\text{pH} < 3,0$) via oral. Determina-se o número de refluxos ácidos: mais do que um episódio de $\text{pH} < 3,0$ em 60 minutos é indicativo de refluxo patológico (KAWAKAMI et al, 1986).

A sensibilidade está em torno de 96% (ARASU et al, 1980; KAWAKAMI et al, 1986) e especificidade de 87,5% (KAWAKAMI et al, 1986), mas podem ocorrer resultados falsos-positivos de 4 a 20%, e falsos-negativos em até 40% (KAWAKAMI et al, 1986).

V) Monitorização prolongada do pH esofágico – este método evoluiu de instrumento de pesquisa para ser considerada o “padrão ouro” no diagnóstico de RGE. Instala-se um catéter de pH no esôfago distal, acoplado a transdutor e, ao longo de 15 a 24 horas, registram-se os episódios de refluxos ácidos – definidos como quedas de pH abaixo de 4,0 – diurnos e noturnos, em vigília e durante o sono, pós-prandiais e nos intervalos das refeições (ORENSTEIN, 1991; VANDENPLAS, 1992).

O exame permite estimar o risco de esofagite, verificar associação temporal com manifestações clínicas (FIGURA 9) e pode ser associado a procedimentos outros: provas de função pulmonar, polissonografia, monitorização cardíaca, etc – elucidando quadros atípicos.

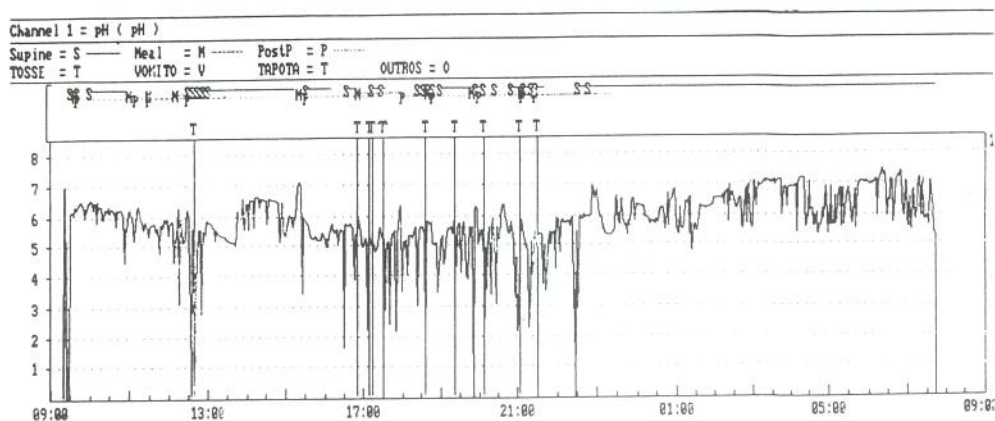


FIGURA 9- pHmetria normal porém mostrando associação temporal com tosse (T)

Demonstrou ser útil em crianças (TAPPIN, KING, PATON, 1992), mormente naquelas com DR e RGE oculto (HENRY et al, 1990), pois estas apresentam alterações peculiares à pHmetria:

- a) JOLLEY et al. (1979) – verificaram que lactentes com RGE e DR apresentavam refluxos até a terceira hora pós-prandial (padrão descontínuo), o que não ocorria nos controles, nem nos portadores de doença digestiva apenas.
- b) JOLLEY et al. (1981) – encontraram que a duração média dos refluxos durante o sono (ZMD) era estatisticamente maior em lactentes com DR induzida por RGE. Recentemente HALPERN et al. (1991) confirmaram a utilidade da ZMD: estudaram 388 crianças com RGE à pHmetria de 24 horas e DR, seguidas por até 115 meses. A resposta ao tratamento clínico/cirúrgico do RGE separou 131 crianças com DR não-associada a RGE, de 128 pacientes com DR RGE-induzida, dos quais 93% tinham $ZMD > 3,8$. No outro grupo nenhuma criança teve ZMD prolongada.
- c) VANDENPLAS, MALFROOT e DAB (1988) - notaram que crianças com DR e RGE apresentavam durante a noite, média de pH esofágico 1 a 2,3 unidades abaixo da média durante o dia.

Estas alterações ocorrem mesmo nos pacientes onde a pHmetria de 24 horas foi normal, considerados os *parâmetros habituais* (FIGURA 9).

Cabe ressaltar que os parâmetros analisados na pHmetria foram estabelecidos por gastroenterologistas, de modo a estimar o risco de doença péptica do esôfago – desconhecemos se são critérios válidos para RGE manifesto por doença respiratória (VANDENPLAS et al, 1988; MALFROOT & DAB, 1995).

Os parâmetros analisados na pHmetria de 24 horas são (BOYLE, 1989):

- 1) percentagem do tempo com pH esofágico abaixo de 4 – normal até 6%
- 2) número de episódios de RGE (quedas de pH abaixo de 4) – normal até 1,5 por hora
- 3) número de refluxos com duração acima de 5 minutos – normal até 0,3 por hora.
- 4) número e duração dos refluxos no período noturno
- 5) clearance médio: tempo com $\text{pH} < 4$ dividido pelo número de RGEs – até 4 minutos
- 6) duração do RGE mais longo – maior que 20 minutos indica clearance prejudicado.

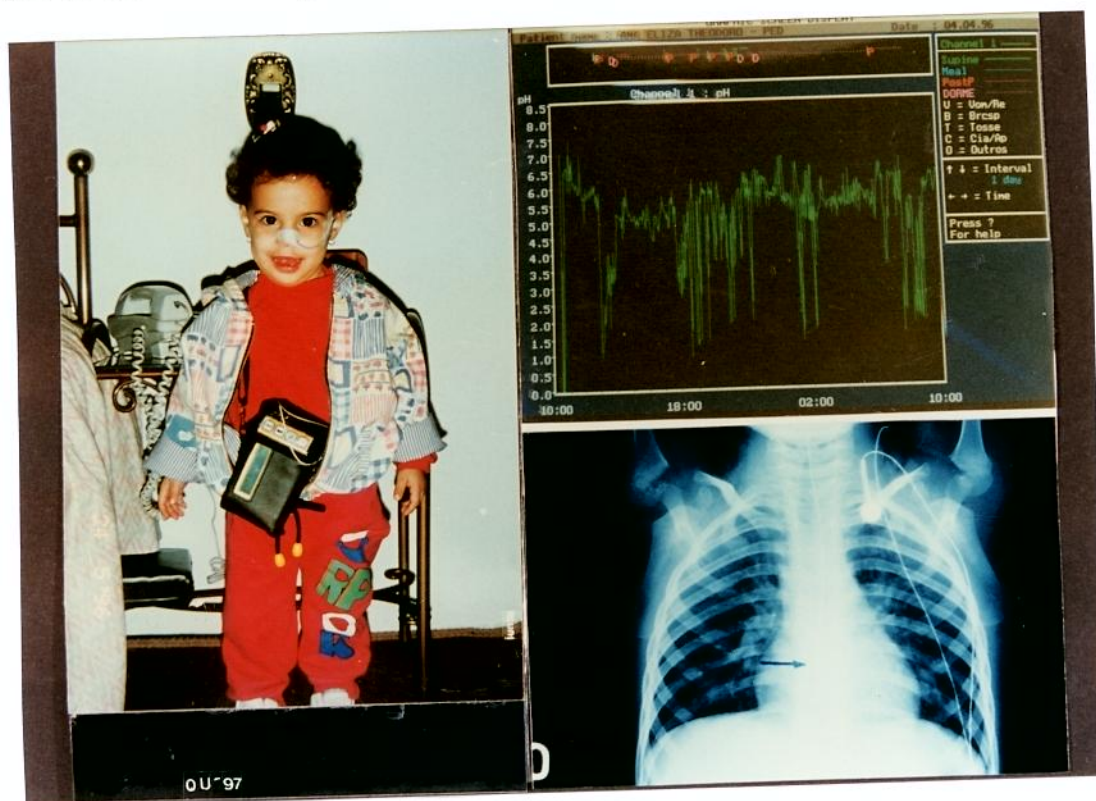


FIGURA 10- Monitorização ambulatorial prolongada de pH esofágico.

Alguns autores usaram o sensor colocado na nasofaringe para estudar manifestações otorrinolaringológicas de RGE na infância (CONTENCIN, VIALA & NARCY, 1991), evidenciando aspiração, que também se constatou quando bário foi visualizado no ouvido médio de lactentes durante RxEED (PINCNEY & CURRARINO, 1980).

Recentemente, estão disponíveis sondas com dois ou quatro sensores, com determinação do pH a vários níveis, possibilitando o diagnóstico de refluxo gastro-esôfago-faríngeo. A pHmetria de dupla sonda mostrou-se útil em adultos, com doença otolaringológica (KOUFMAN, 1991; ING et al, 1991), com asma e outras DRs (PATTI, DEBAS, PELLEGRINI, 1992 e 1993; HARDING et al, 1996). Em crianças, um estudo controlado mostrou frequência de refluxo ao esôfago proximal semelhante nos dois grupos: RGE-DR e RGE-doença digestiva (CUCCHIARA et al, 1995).

Seu valor em casos individuais está por ser estabelecido (FIGURA 11).

A pHmetria de dupla sonda, gástrica e esofágica, também tem sido usada no estudo de refluxo duodeno-gástrico (BREMNER et al, 1995).

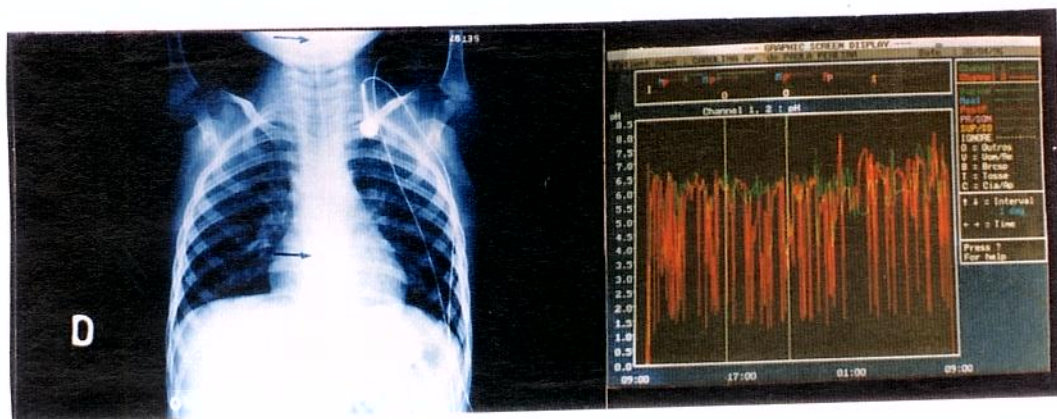


FIGURA 11- pHmetria com duplo sensor: proximal (verde) e distal (vermelho).

Outrossim, este método apresenta algumas desvantagens e dificuldades:

- custo do exame, envolvendo equipamento sofisticado e pessoal qualificado
- falta de padronização da técnica: tipo de alimentação, postura, etc.
- falta de padronização para análise e interpretação dos resultados
- não diagnostica refluxos de conteúdo neutro, que podem ser aspirados e causar DR.

Deve-se acrescentar que os autores estudaram populações de características diversas e não raro usaram o cálculo da média e desvio-padrão para estabelecer faixas de normalidade dos parâmetros da pHmetria. Entretanto, cabe ressaltar que os valores destes parâmetros **não têm distribuição gaussiana**, como verificado no estudo de 285 lactentes assintomáticos (VANDENPLAS & SACRÈ, 1987). Em 1991, VANDENPLAS et al. examinaram 509 lactentes sadios, construindo uma **curva de percentis** para o índice de refluxo na faixa etária até 12 meses. HENRY et al. (1990) usaram mediana e teste de Kruskal-Wallis para análise dos resultados de 50 crianças doentes e controles.

VI) Manometria esôfago-gástrica – o procedimento diagnostica alterações da motilidade e da pressão nos esfíncteres esofágicos, que frequentemente podem estar associadas à doença por RGE. Na infância a indicação limita-se a casos graves – 36% em crianças que necessitaram cirurgia (FONKALSRUD et al, 1987); noutros casos, mesmo com esofagite leve/moderada, a manometria é normal (BEREZIN et al, 1993). É útil também no diagnóstico diferencial de outras afecções das estruturas envolvidas, como (FISHER et al, 1981; BUCHIN, 1988):

- disfagias: permite diferenciar acalásia de incoordenação cricofaríngea e verificar se esta se deve a fechamento cricofaríngeo precoce ou relaxamento cricofaríngeo tardio.

- doenças miofuncionais esôfago-gástricas: acalásia, espasmo difuso do esôfago, esôfago em quebra-nozes, gastroparese, etc., além de dismotilidades inespecíficas que podem cursar associadas ao RGE (BUCHIN,1988).

A manometria é útil na avaliação de angina torácica. Estudo de RICHTER & CASTELL (1989) estimou que 30% de 600.000 cateterismos cardíacos ao ano, realizados pelos norte-americanos, são normais – destes, 50% tem disfunções motoras do esôfago ou esofagite (KOUFMAN, 1991). Este exame deve compor a avaliação pré-operatória de doentes com sintomas disfágicos; peristalse prejudicada, como na atresia de esôfago corrigida, comprometem o sucesso da fundoplicatura à Nissen – facilitando o surgimento de complicações (DEDINSKY et al, 1987; FONKALSRUD et al, 1987); disfagia rebelde é a mais comum. As fundoplicaturas parciais são preferíveis (VANDENPLAS, 1992).

VII) Endoscopia digestiva alta – é o melhor método para diagnosticar esofagite (FIGURA 4), e no diagnóstico de RGE tem sensibilidade de 64% (SHAY et al, 1992) .



FIGURA 12 - EDA: hipotonia da cárdia / hérnia de hiato.

Os critérios definidos para classificar a esofagite em adultos, sendo mais conhecido o de SAVARY & MILLER (TYTGAT, 1991), não parecem adequados na infância e os autores (BAER et al, 1986; BUTS et al, 1986) têm utilizado outros (FIGURA 4).

A especificidade é alta para esofagite, embora mucosa normal não exclua (nem RGE) nem esofagite histológica (BILLER et al, 1983) – a discordância é de aproximadamente 30% (SHUB et al, 1985). Permite ainda detectar hérnia hiatal de deslizamento que é comum escapar ao RxEED e verificar hipotonia do EEI (FIGURA 12) através de visão direta ou retrovisão (TYTGAT, 1991).

EDA tem indicação formal em caso de hematêmese; é útil na criança com dor abdominal, disfagia ou vômitos exagerados: faz o diagnóstico diferencial com doenças de sintomas semelhantes: gastrite, duodenite, etc (ORENSTEIN, 1991).

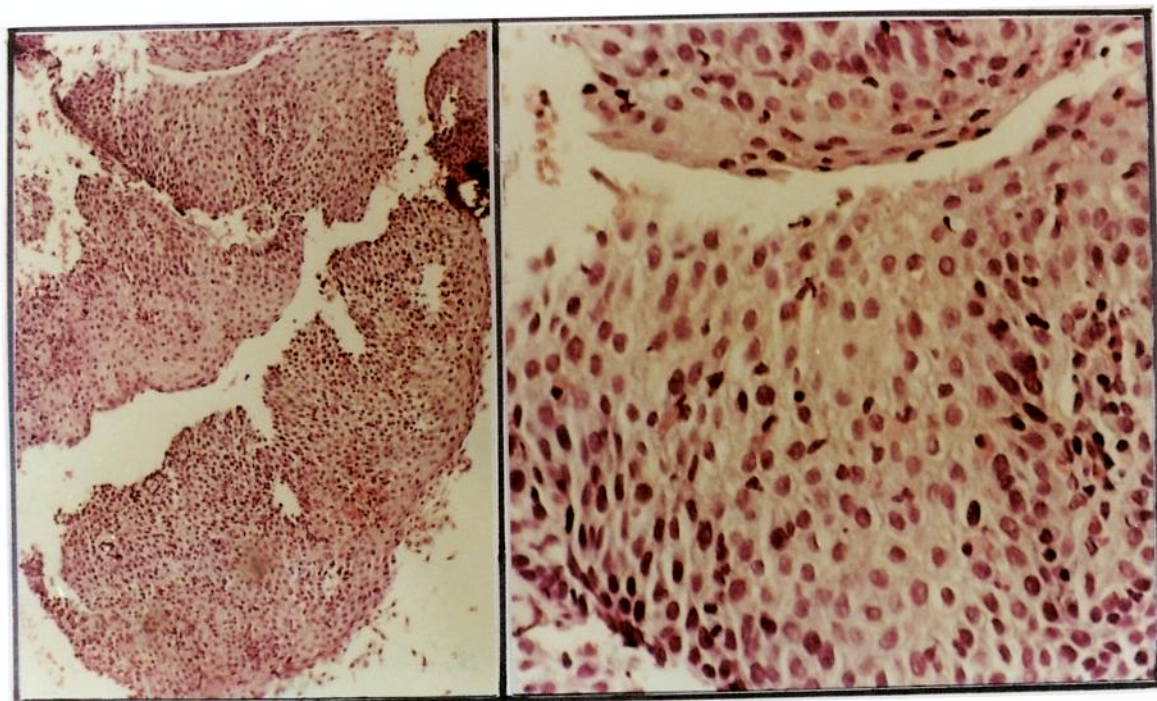


FIGURA 13 – Biópsia esofágica: hiperplasia camada basal / eosinófilos.

VIII) Estudo histológico de biópsias esofágicas – a microscopia esclarece a etiologia da esofagite. Os critérios clássicos de ISMAIL-BEIGI, HORTON, POPE (1970) raro se aplicam às pequenas biópsias obtidas com pinça endoscópica nas crianças, por isso a presença de leucócitos neutrófilos (GOLDMAN & ANTONIOLI, 1982; SHUB et al, 1985) e especialmente eosinófilos (WINTER et al, 1982; FIGURA 13) são os marcadores da inflamação; considera-se a hiperplasia da camada basal se igual ou acima de 50% da espessura do epitélio (KOBIAISHI & KASSUGAI, 1974; SCHINDLBECK et al, 1996).

3.10 - ESTUDOS COMPLEMENTARES NA DOENÇA POR RGE

I) Estudo do esvaziamento gástrico – além de cintilografia com líquidos e sólidos (FIGURA 14), pode ser usado o método da diluição de corante (BUSTORFF-SILVA, 1992). As dificuldades residem na padronização da técnica e na falta de padrões de normalidade para crianças (TOTHILL et al, 1978).

Recentemente, utilizou-se ultrassonografia com resultados promissores (CARROCIO et al, 1992). LI VOTI et al. (1992) encontraram que lactentes com RGE à pHmetria tinham esvaziamento gástrico normal em apenas 20% dos casos, o restante dividia-se em dois grupos: 15% francamente anormal e 65% mostravam alteração intermediária – platô inicial mas tempo total de esvaziamento normal.

O estudo do esvaziamento gástrico está indicado na avaliação pré-operatória de RGE para decidir realização de piloroplastia associada (FONKALSRUD et al, 1987). Há evidências de que alterações do esvaziamento gástrico estejam relacionadas às síndromes pós-cirúrgicas, principalmente pós-funduplicatura à Nissen (MEYER et al, 1981; SPITZ & KIRTANE, 1985; CAULFIELD et al, 1987; JOLLEY et al, 1992).

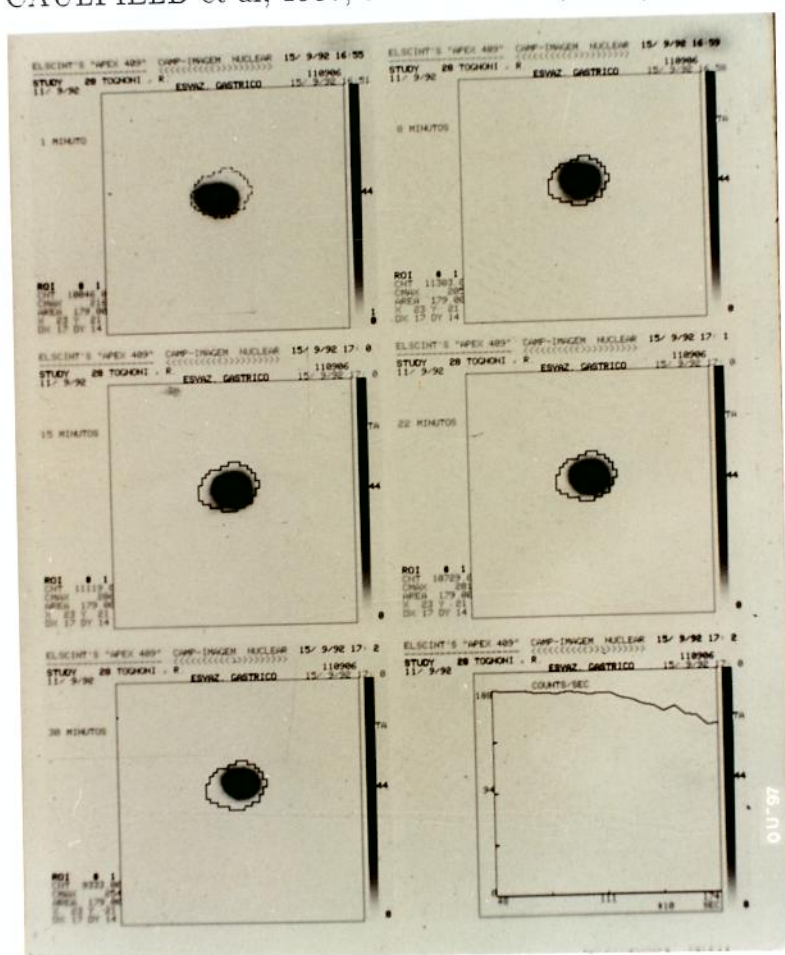


FIGURA 14 - Cintilografia: estudo do esvaziamento gástrico de líquidos.

II) Diagnóstico de aspiração – a natureza esporádica e intermitente da aspiração pulmonar faz com que seja muito difícil documentá-la. Este fato é lamentável, porque as síndromes aspirativas levam a quadros respiratórios severos, de difícil manejo, e não raro determinam principalmente nos pulmões e na laringe, sequelas irreversíveis (KENNEDY, 1962; PERLMAN et al, 1969; PEARSON & WILSON, 1971; MAYS et al,

1976; CORWIN & IRWIN, 1985; CRAUSAZ & FAVEZ, 1988; KOUFMAN, 1991; BAUER, 1993; FAN, 1994; COLLINS et al, 1995).

Por outro lado, HUXLEY et al. (1987) utilizando radioisótopo, mostraram em adultos, que a aspiração de saliva e germes do trato aerodigestivo, ocorre fisiologicamente durante o sono profundo, e não determina doença porque é eficientemente clareada por mecanismos de defesa do aparelho respiratório: transporte mucociliar e mecanismos imunológicos, entre outros.

Radiologia – a aspiração decorrente de distúrbio de deglutição e/ou RGE pode ser evidenciada durante seriografia esôfago-gastro-duodenal, entretanto a positividade é baixa: 9% em McVEAGH et al. (1987) , 10% em BOONYAPRAPA et al. (1980), 10% em QUINTELLA et al. (1993b).

Cintilografia – este exame despertou grande interesse a partir da década de 70; mais recentemente aplicou-se a técnica à aspiração por distúrbio de deglutição – o salivograma radioisotópico (SILVER & NOSTRAND, 1992).

Alguns autores relataram boa sensibilidade da cintilografia: 28% de sete adultos com fibrose pulmonar (REICH et al, 1977); BOONYAPRAPA et al. (1980) reportaram 25% de 20 crianças com DR recorrente, e MUZ et al. (1987) encontraram 30% em adultos predispostos a esta afecção (pós-cirurgia de cabeça e pescoço e/ou neuropatas).

McVEAGH et al (1987) estudaram 120 crianças, sendo: 56 com DR recorrente, 20 com vômitos persistentes e 44 com ALTE; documentaram RGE em aproximadamente 80% deles. A pesquisa de aspiração pulmonar foi positiva em 23 (19%). Dentre os portadores de DR detectou-se aspiração em 23%, no grupo ALTE em 20% e dentre os vomitadores 5%. Deve-se salientar que em 90% dos exames positivos, a aspiração foi documentada no estudo 2 horas após a ingestão do radioisótopo (1mCi de tecnécio, com uma segunda dose à meia-noite), e em apenas 6/23 no estudo após 24 horas.

Outros autores relataram baixa positividade: FAWCETT et al. (1988) estudaram 23 pacientes com pneumonias recorrentes/apnéia. Encontraram RGE em 59% e aspiração pulmonar em apenas um (4.3%) doente, 3-4 horas após administração de 100 μ Ci de tecnécio. Nossa experiência é similar, um (3%) de 52 bebês chiadores com RGE, mostrou aspiração 4 e 24 horas após o radioisótopo (QUINTELLA et al, 1993b).

BERDON, MELLIS, LEVY (1988) colocam com muita propriedade as diferenças nas técnicas utilizadas, ressaltando a metodologia rigorosa seguida pelos autores que obtiveram alta sensibilidade e ainda, a falta de grupo-controle em várias pesquisas.

Pesquisa de macrófagos com gordura no lavado traqueobrônquico – NUSSBAUM et al. (1987) estudaram 115 crianças: este exame foi positivo em 85% de 74 crianças com DR crônica e RGE à pHmetria de 24 horas, e adicionalmente em 19% de 41 crianças com DR crônica, sem RGE. Outros autores usaram esta técnica para diagnosticar pneumonite aspirativa não-bacteriana (CORWIN & IRWIN, 1985).

Entretanto, a necessidade de relacionar resultado do exame ao quadro clínico e a existência de lípidos endógenos (que podem ser fagocitados pelos macrófagos) levou à quantificação do método (COLLINS et al, 1995), elevando a sensibilidade para 61% e a especificidade para 97%, com valor preditivo positivo de 72%.

Por outro lado, COLOMBO, HALLBERG, SAMMUT (1992) demonstraram em experimento animal, que macrófagos com lípidos podem permanecer no lavado brônquico por até doze dias, quando há aspiração recorrente.

Pesquisa de lactose no lavado traqueobrônquico – pode ser feito também utilizando corantes (ORENSTEIN & ORENSTEIN, 1988). O estudo de 42 prematuros dependentes de ventilação mecânica e na vigência de alimentação enteral, resultou fortemente sugestivo de aspiração (altas concentrações de lactose) em 12% dos neonatos. Em 47,6% dos casos encontrou-se moderada concentração (25 a 200 nmol lactose/ml aspirado) sendo a aspiração questionável ; 38% foram negativos (HOPPER et al, 1983).

3.11 - DEMONSTRAÇÃO DA CAUSALIDADE: RGE E DOENÇA RESPIRATÓRIA

- **Evidência de lesão direta** – assim como na doença digestiva, o encontro das lesões pépticas típicas à laringoscopia (FIGURA 12) constitui diagnóstico seguro da relação causal com RGE (KOUFMAN, 1991; ORENSTEIN, 1994).
- **Associação temporal** – facilitada com o advento da pHmetria de 24 horas, muitas vezes evidencia o papel etiológico do RGE (HERBST & MEYERS, 1981; ING et al, 1991; ORENSTEIN, 1994).
- **Teste de Bernstein modificado** – como dito, este teste documenta a relação causal entre RGE e broncoespasmo: acidificação do esôfago simultânea a provas de função pulmonar e/ou a avaliação da reatividade brônquica. Recentemente teve sua utilidade novamente comprovada (SCHAN et al, 1994; HARDING et al, 1996).
- **Teste terapêutico** – a resposta ao tratamento com melhora nítida da sintomatologia e o recrudescimento do quadro após sua suspensão, constitui forte evidência a favor da relação causal (HAMPTON et al, 1991; ORENSTEIN, 1991; HARDING et al, 1996).

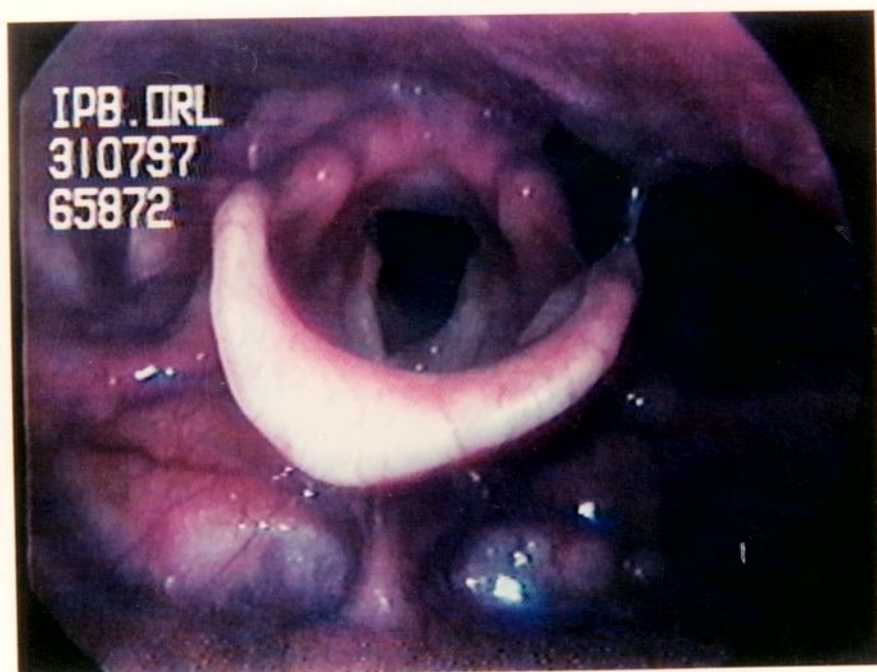


FIGURA 15 - Laringoscopia: laringite ácida posterior.

3.12 - HISTÓRIA NATURAL E CIRURGIA NA DOENÇA POR RGE

A evolução costuma ser benigna, como atestam as publicações de IVO CARRÈ . Em 1959, relatou seguimento de 53 lactentes vomitadores graves, não-tratados: melhoravam aos nove meses, e aos dois anos 65% estavam assintomáticos; 35% evoluíram com sintomas até 4 anos de idade. Destes últimos, 8% portavam sequelas pulmonares e 5% estenose esofágica; houve 5% de óbitos por complicações da doença. Recentemente, seu grupo publicou a evolução de pacientes até 40 anos após o diagnóstico, parcela razoável ainda apresentava sintomas. Deve-se ressaltar que CARRÈ estudou casos típicos e graves; não há dados sobre a evolução do RGE oculto, nem de casos leves/moderados.

É importante lembrar: a *esofagite que precede a estenose pode ser silenciosa*.

NIHOUL-FEKETTE, MITRONOFF, LORTAT-JACOB (1979) publicaram a análise de 59 casos de estenose péptica na infância: 50% ocorreram em lactentes e 25% em pré-escolares até cinco anos – o que mostra a necessidade eventual de cirurgia precoce (FIGURA 16). BOIX-OCHOA (1986) seguiu 2045 lactentes com RGE diagnosticado à pHmetria, verificando que somente 4% necessitava cirurgia antes de um ano de idade; porém quando permaneciam sintomáticos após esta idade, a correção cirúrgica se fazia necessária em 20% dos casos.

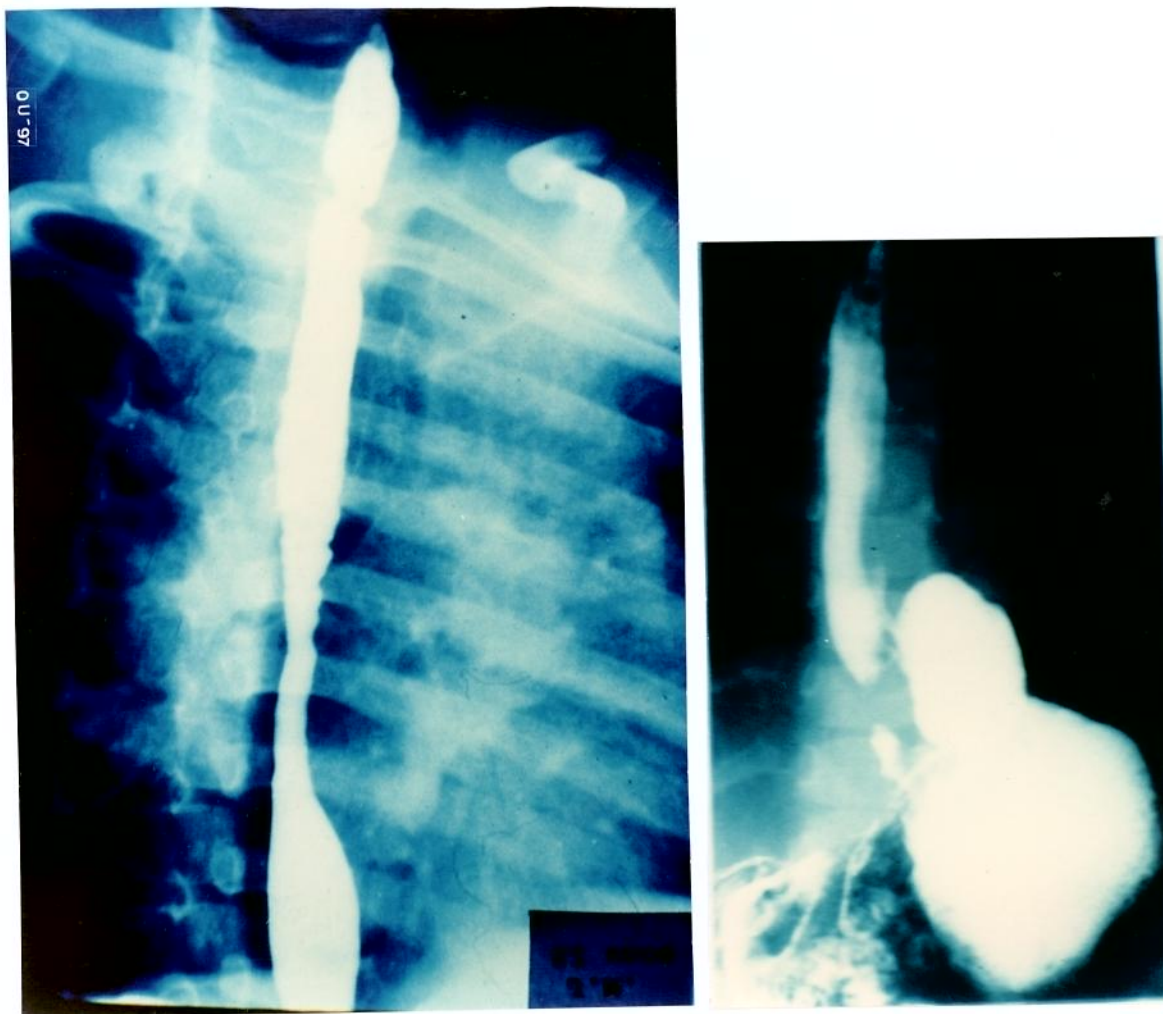


FIGURA 16- Estenose dupla: complicação de RGE.

Hérnia para-esofágica: complicação cirúrgica.

A discussão sobre tratamento clínico e cirúrgico do RGE foge ao escopo deste trabalho. Entretanto, decorrente da importância e das dificuldades da seleção cirúrgica em lactentes chiadores com RGE, faremos algumas considerações sobre a cirurgia anti-RGE:

- da história natural da doença fica claro que a decisão cirúrgica deve ser postergada para além de 12-18 meses de idade.
- recomenda-se muita cautela nos portadores de RGE oculto e DR – estudos mostraram que a eficácia do tratamento cirúrgico é menor nestas crianças (ASHCRAFT et al, 1981; JOHNSON et al, 1981; FONKALSRUD et al, 1987).
- a cirurgia anti-RGE também apresenta resultados controversos (e mesmo imprevisíveis) em crianças com déficit importante de crescimento como manifestação única (JOLLEY et al, 1980; ASHCRAFT et al, 1981; JOHNSON et al, 1981).
- e mais: um estudo de EIZAGUIRRE & TOVAR (1992) mostrou que um fator preditivo do sucesso cirúrgico é justamente a presença de RGE típico (vômitos).

UNICAMP

BIBLIOTECA CENTRAL

SEÇÃO CIRCULANTE

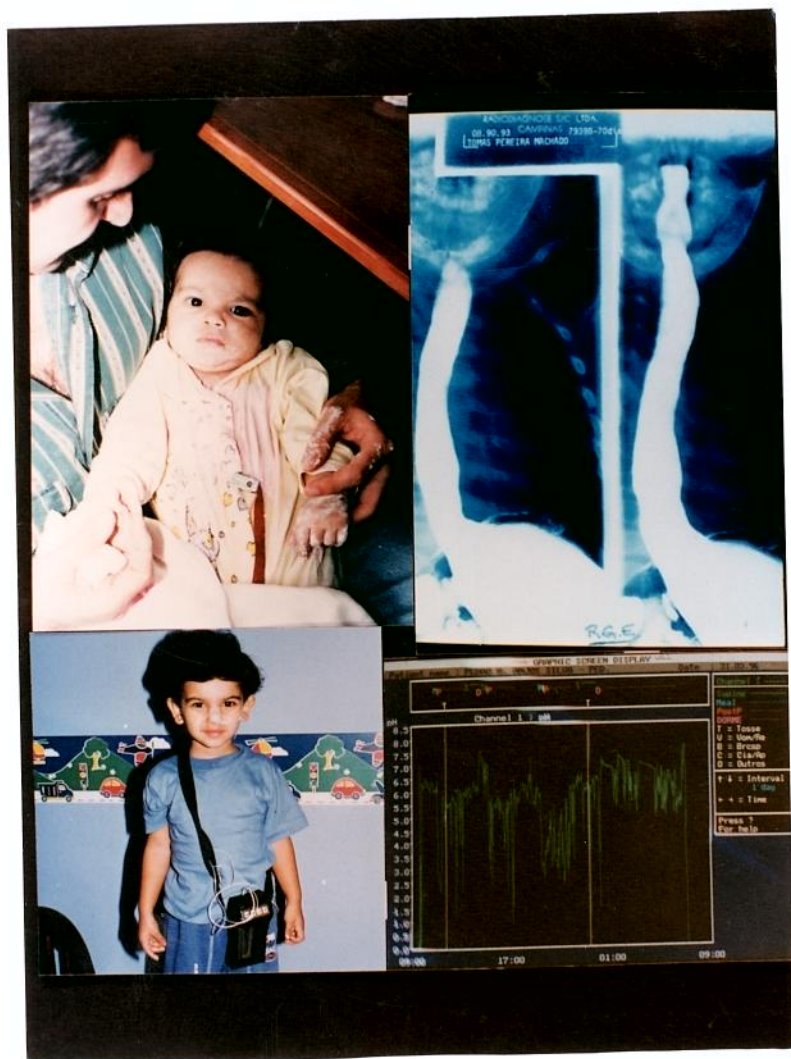


FIGURA 17- RGE grave. Evolução para cura, comprovada à pHmetria.

O cuidado deve ser mais rigoroso se a cirurgia for indicada por *falha do tratamento clínico* em controlar o RGE. Como dito anteriormente, a boa resposta ao tratamento conservador constitui evidência relevante da relação causal entre RGE e doença respiratória. Melhor indicação é a *dependência ao tratamento clínico*, com recaídas graves às tentativas de suspensão das medidas terapêuticas, em criança maior de 18 ou 24 meses de idade.

Recentemente, em que pese o descrédito de alguns (FERREIRA et al, 1993), sugeriu-se que a pHmetria possa predizer a possibilidade cirúrgica: dentre os casos operados o índice de refluxo (fração de tempo com pH abaixo de 4) foi significativamente maior (21% *versus* 7%) do que no grupo que respondeu ao tratamento clínico (VARTY, EVANS, KAPILA, 1993). Anteriormente, JOHNSON et al. (1983) já referiam utilidade da pHmetria com dupla sonda: presença de refluxo ao esôfago proximal foi preditiva de sucesso cirúrgico no controle de manifestações respiratórias.

Sabe-se que à cirurgia anti-refluxo, podem seguir-se complicações em até 36% (HARNSBERGER et al, 1983) a 45% dos casos (TURNAGE et al, 1989). A maioria são complicações clínicas temporárias, mas podem durar anos: disfagia, incapacidade para arrotar e/ou vomitar, síndrome de *gas-bloat*, síndrome de *dumping*, síndrome do *slow eater* (HARNSBERGER et al, 1983; TURNAGE et al, 1989; CAUFIELD et al, 1986).

Entretanto, complicações requerendo nova cirurgia, como hérnia para-esofágica ou obstrução intestinal por bridas, não são raridade – ocorrem em 5 a 20% dos casos (ASHCRAFT et al, 1981; SPITZ & KIRTANE, 1985; DEDINSKY et al, 1987; FOGLIA et al, 1987). Nós seguimos 66 crianças operadas, seis delas tiveram que ser submetidas a novo ato cirúrgico (FIGURA 16).

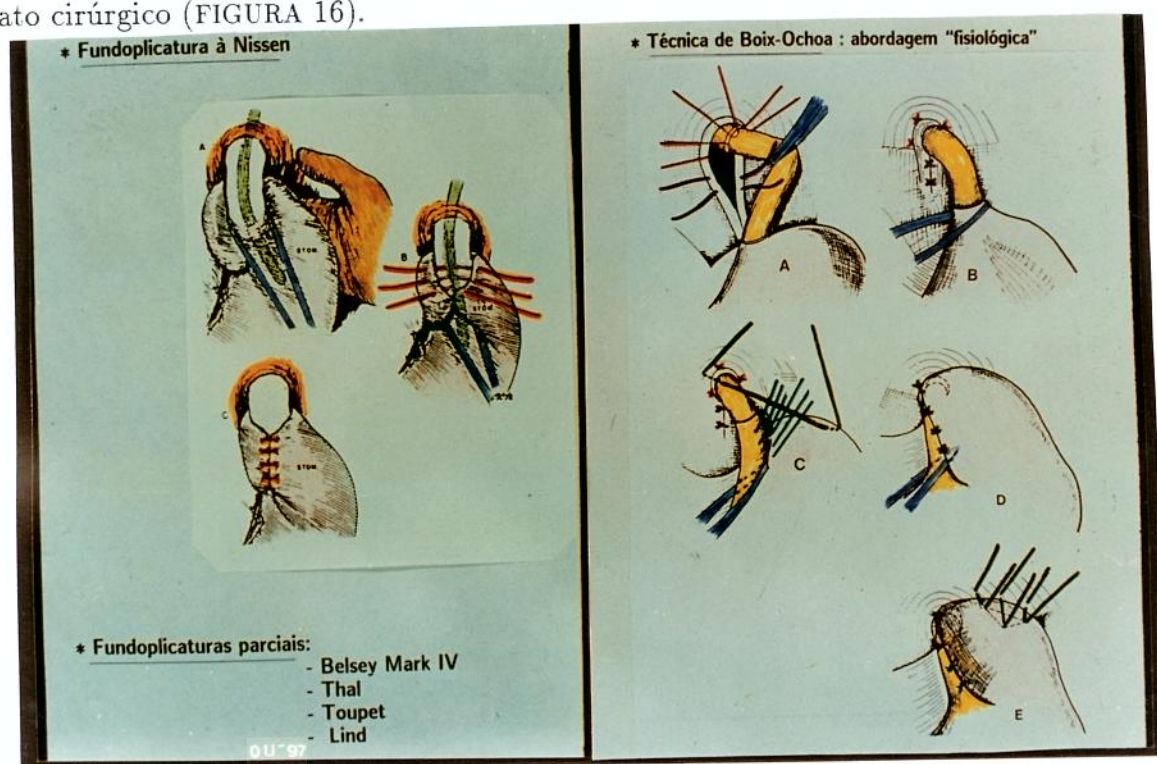


FIGURA 18- Técnicas cirúrgicas: Nissen e Boix-Ochoa.

Há que mencionar ainda as frequentes propostas de modificação (HILL, AYE, RAMEL, 1990) da clássica e mais comumente realizada cirurgia anti-RGE, a funduplicatura total à Nissen (NISSEN, 1961; FIGURA 18) – o que certamente tem sua razão de ser.

Existem outras cirurgias que constituem alternativas à funduplicatura de 360 graus: as funduplicaturas parciais de Thal, Belsey Mark IV, Lind, Toupet, Hill (THOR & SILANDER, 1989; HILL et al, 1990), esta última realizada com manometria intra-operatória para tentar evitar ajuste exagerado na construção da válvula, e consequentes síndromes pós-cirúrgicas mais frequentes.

Nestes procedimentos alternativos, a funduplicatura é de aproximadamente 240 graus, enquanto na recente abordagem fisiológica de BOIX-OCHOA (1986), é de apenas 180 graus (FIGURA 18).

Recentemente, tem-se empregado a via laparoscópica para a correção cirúrgica de RGE em crianças, com resultados animadores. Além da curta permanência hospitalar, deve-se citar a boa evolução pós-operatória a curto prazo, e a taxa de complicações, que é aparentemente menor; adicionalmente, há que levar em consideração o melhor resultado estético (LOBE, SCHOPP, LUNSFORD, 1993).

... ** ...

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Estudou-se, prospectivamente, uma coorte de 80 crianças portadoras de **SÍNDROME DO LACTENTE CHIADOR**, definida como a ocorrência de pelo menos três episódios de chiado em crianças menores de dois anos de idade ou de um episódio de sibilância persistente por um mínimo de trinta dias (BRASHER, 1975; TABACHNIK & LEVISON, 1981; CAMARGO, PORTO & CARNEIRO-SAMPAIO, 1986; MOK & LEVISON, 1987; SOLÉ & NASPITZ, 1988; ROZOV & BRESOLIN, 1992).

Essas crianças com SLC também apresentavam **REFLUXO GASTROESOFÁGICO**, diagnosticado antes ou durante a investigação da SLC, sendo incluídas também crianças cujo diagnóstico de RGE foi feito após o de SLC, no máximo até 36 meses de idade.

O RGE foi comprovado por pelo menos dois métodos de estudo da função esofágica – critério reconhecido por EULER et al. (1979), ROBERTS et al. (1980), BERQUIST et al. (1981) e MEYERS et al. (1985). Adota-se este critério quando não há disponibilidade para realizar a monitorização prolongada do pH esofágico, considerada o “padrão ouro” para o diagnóstico de RGE, dada sua alta sensibilidade e elevada especificidade (ARASU et al, 1980; SONDHEIMER, 1988; VANDENPLAS et al, 1989; SUTPHEN, 1990; HENRY et al, 1990; ORENSTEIN, 1991).

As crianças eram provenientes de clínica particular e foram admitidas no estudo entre junho de 1991 e dezembro de 1993, após os devidos esclarecimentos e com a necessária concordância verbal dos pais, antes de todo e qualquer procedimento diagnóstico ou terapêutico. Vale ressaltar que as queixas e os sinais clínicos indicavam a investigação diagnóstica realizada, para completa avaliação do quadro apresentado pelos pacientes.

Inicialmente, foram submetidas a avaliação clínica, anamnese e exame físico, realizados pela autora, além de exames laboratoriais e procedimentos necessários para caracterizar o RGE: seriografia esôfago-gastro-duodenal, ultrassonografia abdominal superior, cintilografia esôfago-gástrica, esôfago-gastro-duodenoscopia e biópsia esofágica. Incluiu-se o estudo radiológico da deglutição, pesquisa de aspiração pulmonar com radiologia e cintilografia, e estudo do esvaziamento gástrico de líquidos (água) por cintilografia .

A endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia esofágica foi condição indispensável para admissão no grupo de estudo, pois, dentre os testes disponíveis, a biópsia é o de maior especificidade. Os pais foram informados da sua necessidade e esclarecidos quanto aos riscos associados com o procedimento considerado invasivo.

Quanto à idade gestacional, quatro crianças eram pré-termo, duas com 36, uma com 35 e uma com 34 semanas de idade gestacional, nenhuma foi ventilada; excluímos portadores de malformações do trato digestivo ou respiratório, de retardo neurológico e de qualquer doença que pudesse interferir no quadro de SLC e/ou RGE.

A partir da anamnese, exame físico e dados laboratoriais, utilizando o escore de AKASAKA (1983) modificado, as crianças foram classificadas em ATÓPICAS (grupo A) e NÃO-ATÓPICAS (grupo NA), definindo-se ATOPIA quando presentes **dois critérios maiores** ou **um critério maior e três critérios menores**.

CRITÉRIOS MAIORES:

- antecedente familiar de alergias maiores (asma, rinite alérgica, urticária recorrente e dermatite atópica) em parentes de primeiro e segundo graus.
- nível sérico elevado de IgE Total: acima do percentil 97,5 para a idade.
- presença de IgE específica contra proteínas do leite de vaca e/ou poeira.

CRITÉRIOS MENORES:

- antecedente pessoal de atopia: dermatite atópica, urticária e rinite alérgica.
- antecedente familiar de alergias menores (alergia a droga, alergia alimentar, púrpura vascular) em parentes de primeiro e segundo graus.
- início do quadro de sibilância acima de 6 meses de idade.
- eosinofilia no citograma nasal.
- melhora evidente da sibilância com broncodilatador (β_2 adrenérgico) inalatório.

- Dermatite atópica foi definida segundo os critérios de HANIFIN & RAJKA (BROADBENT & SAMPSON, 1988).
- Rinite alérgica: definida como prurido, obstrução nasal e espirros em salva (SIMONS, 1988).
- Asma: segundo os critérios da American Thoracic Society (1962).
- Urticária: erupção transiente caracterizada por eritema e/ou edema da derme ou subcutâneo, por hipersensibilidade imediata (BROSTOFF et al, 1991).

A partir da avaliação clínico-laboratorial, determinou-se a MORBIDADE REFERIDA e os DIAGNÓSTICOS presentes à época da admissão no grupo de estudo.

1 – PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Realizada anamnese com atenção às seguintes variáveis:

- 1.1. Identificação: sexo, idade ao diagnóstico de SLC e ao de RGE.
- 1.2. Antecedentes Familiares: de atopia (verificado em pai, mãe, irmãos, tios e avós), tuberculose, fibrose cística e outros.
- 1.3. Antecedentes Pessoais: neonatais, atopia, cirurgias, tempo de aleitamento materno, estadia em creche, existência de fumantes no domicílio.
- 1.4. Morbidade referida: verificou-se na história clínica a presença de sinais e sintomas passíveis de relação com RGE, de patologias como anemia, a ocorrência e número de otites médias, pneumonias e internações, além da caracterização do CHIADO quanto a:
 - IDADE do primeiro episódio: em meses.
 - IDADE DE CARACTERIZAÇÃO DA SLC: em meses.
 - FREQUÊNCIA das crises: diárias/quase, mensais, bimestrais ou mais.
 - DURAÇÃO: até uma, de uma a três, maior ou igual a quatro semanas.
 - INTENSIDADE: leve - resolvido com uma visita ao médico
moderado - necessária mais de uma avaliação médica.
grave - necessidade de internação hospitalar.
 - RESPOSTA A BRONCODILATADOR: na vigência de alteração da propedêutica pulmonar, as crianças foram submetidas à nebulização com oxigênio e fenoterol (1gota/3kg), adicionando-se 3ml de soro fisiológico. Após 20 minutos do término, eram novamente avaliadas anotando-se a frequência respiratória e os dados de ausculta pulmonar.

Pacientes que não responderam ao fenoterol receberam, depois de aproximadamente 30 minutos, nebulização com brometo de ipratrópio (10 gotas, independente do peso), repetindo-se o exame clínico após 20 minutos. Este procedimento objetivou avaliar a participação da via colinérgica no broncoespasmo dessas crianças.
- 1.5. Exame Físico: as crianças foram pesadas em balança infantil/adulto Filizola e medidas com antropômetro de madeira em decúbito dorsal.

O estado nutricional foi avaliado através das Curvas de Crescimento do National Center for Health Statistics (NCHS). Especial atenção se deu aos seguintes dados de exame: sinais de alergia cutânea (dermatite, xerose); palidez das mucosas; palidez, hiperemia e edema da mucosa nasal, presença de rinorréia purulenta. Na otoscopia: sinais compatíveis com otite média aguda e principalmente otite média secretora. A frequência respiratória, simetria do murmúrio vesicular, presença de roncos, estertores e sibilos foram sistematicamente anotados.

2 – PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Estabelecido o diagnóstico de RGE, as crianças foram encaminhadas ao mesmo laboratório de Patologia Clínica (FRANCESCHI) para realização dos seguintes exames:

- 2.01. Hemograma completo, definindo-se anemia segundo critérios da OMS.
- 2.02. Determinação dos níveis séricos de imunoglobulinas: IgA, IgM e IgG por imunodifusão radial quantitativa, segundo MANCINI et al, 1964.
- 2.03. Determinação do nível sérico de IgE através de enzima- imunoensaio.
- 2.04. Pesquisa de anticorpos IgE específicos contra proteínas do leite de vaca através de teste imunoenzimático (RAST).
- 2.05. Pesquisa de IgE específica contra painel de poeira doméstica (pó, *Dermatophagoides pteronissynus*, *D. farinae*, barata) por teste imunoenzimático (RAST).
- 2.06. Dosagem de fosfatase alcalina no soro pelo método de ROY modificado.
- 2.07. Pesquisa de anticorpos anti-vírus sincicial respiratório pela técnica de fixação do complemento, ponto de corte 1:16.
- 2.08. Pesquisa de anticorpos anti-adenovírus pela técnica de fixação do complemento, ponto de corte 1:16.
- 2.09. Intradermo-reação de Mantoux.

- 2.10. Parasitológico de fezes seriado (3 amostras), pelos métodos de HOFFMAN & WILLIS (segundo PESSÔA & MARTINS, 1978).
- 2.11. Pesquisa de sangue oculto nas fezes (3 amostras), pelo método Hemoocult.
- 2.12. Pesquisa de eosinófilos no muco nasal, pelo método de NICOLA & TREVISAN, 1985.
- 2.13. Dosagem de sódio e cloro no suor, pela técnica de GIBSON & COOKE (1959), realizada no Laboratório de Suor do Gastrocentro – UNICAMP.

Quando indicados, realizaram-se outros exames como :

- Dosagem de subclasses de IgG, RAST para outros antígenos.
- Calcemia, fosfatemia, glicemia.
- Balanço de gordura fecal, urina tipo I e urocultura com antibiograma.
- Eletroforese de hemoglobina, ferro e ferritina séricos, saturação da transferrina.
- Sorologias para: *Clamydia trachomatis*, *Toxocara canis*, HIV e outras.
- Raio X de tórax, seios da face, cavum
- Eletrocardiograma, ecocardiograma, eletroencefalograma.

3 – PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DO RGE

Seriografia Esôfago-Gastro-Duodenal (RxEED): foi realizada sempre no mesmo serviço (RADIODIAGNOSE), segundo técnica descrita por OZELAME et al. (1984), modificada de McCAULEY et al (1978): criança em jejum de 8 horas, em decúbito lateral direito, sem chorar, para evitar elevação da pressão intra-abdominal e, portanto, no EEI, diminuindo a possibilidade de RGE – ingere volume suficiente (50 a 200ml) de bário diluído em xarope de groselha, enquanto se observa a deglutição e a morfologia, relevo, peristalse e clearance esofágicos. Volta ao colo da mãe para arrotar, impedindo distensão gástrica pelo ar deglutido e prejuízo no contato do bário com a junção esôfago-gástrica, e assim, dificuldade no aparecimento de RGE. Retorna à mesa de exame e toma o restante do contraste – em havendo recusa, completa-se o enchimento gástrico com seu leite habitual. Procede-se, então, a suave rotação para supina e, sem qualquer manobra provocativa, aguarda-se o aparecimento de RGE por 15 minutos de fluoroscopia intermitente. Observa-se aspiração para vias aéreas, morfologia, relevo e motricidade do estômago; segue-se a passagem do contraste para o duodeno, avaliando-se o esvaziamento gástrico e a morfologia, relevo e motilidade antro-piloro-duodenal.

A classificação radiológica do RGE, usando critérios de McCAULEY, DARLING, LEONIDAS & SCHWARTZ (1978), foi realizada pelo mesmo radiologista (Dr. Eduardo Pires do Rio) como se segue:

- grau 1 – refluxo no esôfago distal, até a carina
- grau 2 – além da carina, limitado ao esôfago torácico
- grau 3 – refluxo invadindo o esôfago cervical
- grau 4 – refluxo livre/persistente ao esôfago cervical com cárdia patente (calásia)
- grau 5 – refluxo com aspiração traqueal/pulmonar

Neste trabalho agrupamos os graus 3, 4 e 5 sob a denominação de REFLUXO MAJOR, como sugerido por DARLING et al. (1978), que, analisando radiografias de tórax de 507 crianças submetidas a RxEED para pesquisa da presença e gravidade do RGE, notaram 79 com doença pulmonar coexistente (protraída ou intermitente) e **refluxo major**.

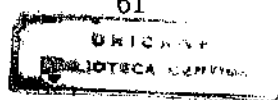
Os estudos cintilográficos foram todos realizados no mesmo serviço de medicina nuclear (DIMEN, em Campinas), com as técnicas adiante descritas:

Cintilografia esôfago-gástrica: criança em jejum mínimo de 6 horas ingere pequeno volume de seu leite adicionado de 500 uCi de enxôfre coloidal, marcado com tecnécio (99m-Tc), e, a seguir, o restante do volume necessário para completar sua refeição habitual. Sob gama-câmara tomográfica computadorizada, calibrada para 140 Kev e usando janela de 20%, estudam-se imagens seriadas, a intervalos de 30 segundos, durante 30 minutos, com o paciente em posição supina, preferencialmente calmo e imóvel, sem manobras de compressão abdominal.

Define-se RGE fisiológico quando a atividade registrada no esôfago é menor, e patológico, quando maior, que 4% da radioatividade determinada no estômago no início do estudo (FISHER et al, 1976).

Cintilografia: Pesquisa de aspiração pulmonar: após 4 e 24 horas do estudo para RGE, a criança é novamente observada na gama-câmara e são tomadas imagens tardias da região torácica, procurando-se evidenciar radiotraçador em campos pulmonares.

Cintilografia: Estudo do esvaziamento gástrico de líquidos: criança em jejum mínimo de 6 horas, ingere aproximadamente 150 ml de água adicionada de 500 uCi de microcolóide 99m-Tc. Colocada em supina sob câmara de cintilação computadorizada, tomam-se imagens sequenciais na projeção anterior de abdome durante 30 minutos.



Através de curva da atividade presente no estômago, calcula-se o tempo dispendido pelo paciente para esvaziar metade da refeição de prova ($T_{1/2}$), cujo valor normal é de 12 ± 3 minutos. Neste trabalho classificamos a intensidade do retardo de esvaziamento gástrico como se segue:

Leve – quando $T_{1/2}$ era de até 30 minutos

Moderado – para $T_{1/2}$ de 31 a 50 minutos

Grave – quando $T_{1/2}$ era maior que 50 minutos

Ultrassonografia Abdominal Superior (US): realizadas pelo mesmo profissional (Dr. Eduardo Pires do Rio), com transdutor de alta resolução de 3,5 ou 5 mHz. Criança em jejum mínimo de 4 horas, na posição supina, após avaliação do estômago e do piloro, ingere um volume fisiológico de líquido (água, leite) durante o exame e segue-se observação por mais 15 minutos.

Documentam-se todos os episódios de RGE – consideramos 1 episódio de RGE como fisiológico, e dois ou mais como RGE patológico (NAIK & MOORE, 1984). Toma-se a medida da porção intra-abdominal do esôfago; medidas abaixo de 2 cm são consideradas patológicas. Decidiu-se também medir a abertura do esôfago durante os episódios de RGE e sugere-se que medidas acima de 0.7 cm são provavelmente anormais. Não encontramos referências a esta medida na literatura revisada.

Endoscopia Digestiva Alta (EDA): realizadas pelo mesmo profissional, com aparelho Pentax FG-29H, sob anestesia geral inalatória com halotano e com intubação orotraqueal, biopsiando o esôfago 4 cm acima da junção esôfago-gástrica, antes de introduzir o endoscópio no estômago, para evitar alterações da mucosa devidas ao exame. Para o diagnóstico endoscópico de esofagite, foram utilizados os critérios de BUTS et al. (1986) e BAER et al. (1986), como se segue:

Leve – enantema da mucosa, aumento de capilaridade vascular

Moderada – friabilidade com sangramento, erosões não confluentes

Grave – ulcerações, estenose, metaplasia

Neste estudo, agrupamos as esofagites moderadas e graves como de grau MAJOR.

Estudo Histológico das Biópsias Esofágicas: feitos pelo mesmo patologista, segundo critério modificado de KOBAYASHI & KASSUGAI (1974), acrescido do critério da presença de eosinófilos e neutrófilos intra-epiteliais (WINTER et al, 1982; SHUB et al, 1985; HYAMS et al, 1988; BLACK et al, 1990), considerando biópsias com pinça endoscópica, para diagnóstico de esofagite de refluxo.

Classificou-se a gravidade da esofagite microscópica conforme FERREIRA et al (1993), onde o número maior de alterações histológicas define maior severidade da esofagite.

Considerando as seguintes alterações histológicas descritas:

- hiperplasia da camada basal ocupando ao menos 50% da espessura do epitélio
- presença de leucócitos eosinófilos intra-epiteliais
- presença de polimorfonucleares neutrófilos intra-epiteliais

a **esofagite histológica** foi classificada em :

- * MINOR – presença de uma das alterações citadas (grau 1)
- * MAJOR – presença de duas ou mais das alterações descritas (graus 2 e 3)

CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DO RGE

Neste trabalho, classificamos a **GRAVIDADE DO RGE EM LACTENTES CHIADORES** através da **combinação de três métodos de estudo da função esofágica – radiologia, endoscopia e histologia** – cujos resultados foram previamente conceituados como: negativo, menor ou maior.

Criamos uma função indicadora de resultado major, I_M e uma função indicadora de esofagite, I_E , definidas como:

$I_M = 1$ se qualquer dos exames assume valor MAJ e $I_M = 0$, em caso contrário.

$I_E = 1$ se qualquer dos exames acusa esofagite e $I_E = 0$, em caso contrário.

Definimos a gravidade do refluxo usando o “operador AND” da álgebra booleana (BOOLE, 1847) para essas duas funções, ou seja:

$$\begin{aligned}I_{RGE} &= I_M \cap E = 1 \text{ indica RGE GRAVE} \\I_{RGE} &= I_M \cap E = 0 \text{ indica RGE NÃO-GRAVE}\end{aligned}$$

Em outras palavras: utilizamos a chamada lógica booleana para realizar a combinação dos conceitos obtidos nos três testes, onde a presença de **pelo menos um resultado major associado à presença de esofagite macro ou microscópica** determina o RGE GRAVE. Outrossim, a combinação de vários conceitos minor e negativos, bem como de resultado major na **ausência de esofagite**, define o RGE NÃO-GRAVE.

ESTUDO ESTATÍSTICO

O estudo estatístico dos resultados desta tese consiste de:

ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS: onde são estimadas médias, medianas e modas, cálculo de percentis, e construção de histogramas e diagramas de extremos e quartis.

TESTE DE NORMALIDADE: através de gráfico de probabilidade normal ou gaussiana, verificou-se para todas as variáveis numéricas se possuíam distribuição gaussiana.

TESTES NÃO-PARAMÉTRICOS: na análise de variáveis de distribuição não-gaussiana, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis para comparação de medianas entre grupos.

TESTE t DE STUDENT e TESTE DE NORMALIDADE: foram utilizados na análise comparativa entre resultados observados nesta tese e outros referidos na literatura, assumindo-se, assim, a NORMALIDADE ASSINTÓTICA dos estimadores de percentuais.

TESTE DE QUI-QUADRADO: e a construção de tabelas cruzadas, foram utilizados na análise de variáveis categorizadas, para verificar a independência entre tais variáveis. Quando o número de observações mostrou-se insuficiente em determinadas categorias, lançou-se mão do TESTE EXATO DE FISHER.

O nível de significância dos testes estatísticos foi estabelecido em 0,05 – com exceções determinadas ou impostas pelo peso e importância do fato biológico.

O *software* utilizado no estudo estatístico denomina-se STATISTICA FOR WINDOWS, versão 4.0 - StatSoft, Inc. 1993.

... ** ...

RESULTADOS

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DAS CRIANÇAS

SEXO – havia 51 (63,7%) crianças do sexo masculino e 29 (36,3%) do sexo feminino, mostrando relação masculino/feminino de 1,75 : 1.

AVALIAÇÃO DE PESO – a distribuição, em percentis, dos pesos das crianças mostrou média no percentil 43, mediana no percentil 45, quartil superior em 60, e que 25% delas estavam abaixo do percentil 15 (quartil inferior); o percentil mais freqüente (moda) foi 10.

AVALIAÇÃO DE ESTATURA – a distribuição em percentis das medidas de estatura das crianças mostrou: média no percentil 46, mediana no percentil 50, quartil superior no percentil 70; 25% delas estavam abaixo do percentil 25 (quartil inferior). O percentil mais freqüente (moda) foi 50.

MORBIDADE REFERIDA E DIAGNOSTICADA À ÉPOCA DE ADMISSÃO NO ESTUDO .

TABELA 1 – MORBIDADE (freqüência) apresentada pelos 80 lactentes chiadores.

Variável	(%)	Variável	(%)
01. Vômito/regurgitação	63,8	14. Tosse noturna	56,3
02. Ruminação	58,8	15. Tosse rouca	12,5
03. Engasgos	42,5	16. Estridor recorrente	10,0
04. Diarréia intermitente	13,8	17. Crise de apnéia/ALTE	26,3
05. Constipação	17,5	18. Episódios de cianose	12,5
06. Choro exagerado	23,8	19. Resfriados freqüentes	52,5
07. Distúrbio de sono	35,0	20. Otite média aguda	72,5
08. Hematêmese	2,5	21. OMAR	47,5
09. Torcicolo	3,8	22. OMS	40,0
10. Soluço exagerado	11,3	23. Pneumonia	48,8
11. Anorexia	15,0	24. Pneumonias de repetição	17,5
12. Dificuldade p/ ganhar peso	30,0	25. Internações	45,0
13. Tosse crônica	42,5	26. Internações repetidas	23,8

OMAR – otite média aguda de repetição

OMS – otite média secretora

RESULTADOS DA INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

HEMOGRAMA – realizado em todas as crianças.

Hemoglobina: variou de 6,8 a 13,8 g/dl, média de 10,7 g/dl e mediana 10,8 g/dl; o quartil superior foi 11,5 g/dl; em 25% a Hb foi menor que 9,9 g/dl (quartil inferior).

Anemia ($Hb < 11,0$ g/dl) em 42 (52,5%), sendo grave ($Hb < 9,5$ g/dl) em 11 (13,8%).

Eosinofilia periférica: 26 (32,5%) crianças tinham acima de 500 células/mm³.

PARASITOLÓGICO DE FEZES SERIADO – 8(10%) crianças estavam parasitadas; 5 tinham giardíase, 2 apresentavam ascaridíase e 1, oxiuriase.

PESQUISA DE SANGUE OCULTO NAS FEZES (3 AMOSTRAS) – realizada em 48(60%) crianças, foi positiva em apenas três casos (6,2%).

RAST PARA PROTEÍNAS DO LEITE DE VACA – realizado em 54(67,5%) crianças; foi positivo em 6 (11,1%): três casos classe 1 e três casos classe 2.

RAST PARA PAINEL DE POEIRA – realizado em 48(60,0%) crianças; foi positivo em 9(18,7%): quatro resultados classe 2, dois de classe 3, e três casos classe 4.

DOSAGEM DE IgA SÉRICA – realizada em 100% da amostra; 15(18,7%) crianças apresentaram nível abaixo da média menos 1 desvio-padrão para a idade.

DOSAGEM DE IgM SÉRICA – realizada em todas as crianças; 35(43,8%) tinham nível acima da média mais 1 desvio-padrão para a idade.

DOSAGEM DE IgG SÉRICA – realizada em todas as crianças; 02(2,5%) tinham nível abaixo da média menos 1 desvio-padrão para a idade (códigos 09 e 43). Outras 16(20%) crianças tinham IgG total acima da média mais 1 desvio-padrão (variando de 1020 a 1940 mg/dl).

DOSAGEM DE SUBCLASSES DE IgG – realizada nas 02 crianças com IgG total baixa, e em 02 crianças com infecções persistentes, a despeito do tratamento, acusou deficiência de IgG₄ em uma criança (código 16).

SOROLOGIA PARA ADENOVÍRUS – realizada uma dosagem em 73 crianças (91% da amostra). Cinco pacientes (6,90%) apresentaram títulos acima de 1/16.

SOROLOGIA PARA VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO – realizada uma dosagem em 73 crianças, foi positiva em 5 (6,90%) delas.

DOSAGEM DA FOSFATASE ALCALINA – realizada em 77 crianças estava elevada em 14(18,2%). A CALCEMIA e a FOSFATEMIA, dosadas nessas crianças, foi normal.

INTRADERMO-REAÇÃO DE MANTOUX – realizada em 67/80 (84%) crianças (todas haviam recebido BCG); foi negativa em 48(71,6%), variou de 5 a 9 mm, em 9 (13,4%) e foi igual ou maior que 10 mm, em 10 casos (14,9%).

TESTE DO SUOR – realizado em 62 (77,5%) crianças, foi negativo em todas.

CARACTERIZAÇÃO QUANTO A ATOPIA (ÍNDICE DE AKASAKA MODIFICADO)

Na TABELA A.1 (ANEXO 1) encontram-se as características clínico-laboratoriais das crianças usadas para determinar o índice de AKASAKA modificado. Este *score* tem como objetivo diagnosticar asma em lactentes chiadores, levando em conta estigmas de atopia. Neste estudo, crianças com índice de **Akasaka positivo** foram consideradas **atópicas**.

IDADE DA CRIANÇA NO 1o. EPISÓDIO DE CHIADO – 69 (86,3%) crianças tiveram a primeira crise até 6 meses de idade.

IDADE EM QUE SE CARACTERIZOU A SÍNDROME DO LACTENTE CHIADOR – observa-se que, aos 6 meses, 48(60%) crianças já tinham a SLC caracterizada; 37 delas, antes mesmo dessa idade. No segundo semestre, mais 24 lactentes iniciaram o quadro, perfazendo 90% no primeiro ano de vida.

RESPOSTA A BRONCODILATADOR INALATÓRIO – 38(47,5%) crianças responderam à nebulização com β_2 agonista; dentre as 42 refratárias, 36 responderam a brometo de ipratrópio.

EOSINOFILIA NASAL – 56 (70%) crianças apresentaram citograma nasal positivo – contagem absoluta acima de 20 eosinófilos por lâmina.

NÍVEL SÉRICO DE IgE – 56 (70%) crianças tiveram dosagem de IgE acima do percentil 97,5 para a idade; em 24 (30%), o nível estava abaixo (TABELA A.4 - ANEXO 1).

ANTECEDENTE PESSOAL DE ATOPIA – 39(48,7%) crianças apresentaram estigmas atópicos, sendo rinite alérgica o mais freqüente – 28/80(35%) – seguido de urticária por droga, 12 crianças ; dermatite atópica em 4 crianças e 2 pacientes com conjuntivite alérgica. Apenas 7 crianças apresentam dois estigmas associados, um deles sendo sempre a rinite.

ANTECEDENTE FAMILIAR DE ATOPIA – 59(73,7%) crianças tinham parentes de 1º grau com alergias maiores, 5% relatavam alergias menores e 17(21,3%) negavam alergia na família.

ÍNDICE DE AKASAKA MODIFICADO – 48 (60%) crianças classificaram-se como atópicas – A; enquanto 32 (40%) como não-atópicas – NA.

CARACTERIZAÇÃO DO RGE

A TABELA A.2 (ANEXO 1) mostra as características do RGE para cada uma das crianças, e ainda os resultados de cada um dos testes de função esofágica.

IDADE DA CRIANÇA AO DIAGNÓSTICO DE RGE – observamos que apenas 23(28,7%) crianças tinham o RGE diagnosticado, quando se tornaram portadores da SLC; em 57(71,2%), este diagnóstico foi realizado durante a investigação da etiologia da SLC.

RGE OCULTO – observamos 29(36,2%) crianças que não apresentavam vômitos nem regurgitação por ocasião do diagnóstico de RGE.

ULTRASSONOGRAFIA PARA PESQUISA DE RGE – realizada em 54(67,5%) crianças. Foi positiva em 43/54 (79,6%), acusando RGE patológico em 35/54 (64,8%) e, em 8/54 (14,8%), mostrando RGE considerado fisiológico.

- o **comprimento do esôfago abdominal** variou de 1,9 a 3,5 cm – com média e mediana de 2,6 cm e moda de 2,4 cm; quartil inferior de 2,4 cm e quartil superior de 2,9 cm.

- a **abertura do esôfago abdominal** durante o RGE, variou de 0,4 a 1,2 cm – média de 0,8 cm, mediana de 0,9 cm e moda de 1,0 cm; quartil inferior de 0,7 cm e quartil superior de 1,0 cm. Nos pacientes códigos 63 e 77, esta aferição foi prejudicada pelo tipo de engrossante usado no leite (Mucilon^R), o qual origina ecos brilhantes.

CINTILOGRAFIA ESÔFAGO-GÁSTRICA – realizada em 72 (90%) crianças, sendo que em 3 casos (códigos 27, 54 e 60), o exame foi prejudicado: 2 crianças não ingeriram volume suficiente de leite com radiotraçador e a outra vomitou a refeição de prova. A pesquisa resultou positiva para RGE patológico em 49/69 (71%) casos. Em 20/69 (29%), este exame registrou ausência de RGE, ou RGE considerado fisiológico.

RAIO X DE ESÔFAGO-ESTÔMAGO-DUODENO (RxEED) – realizado em todas as crianças apresentou positividade de 94%, sendo classificado o RGE:

grau 1 - em 1/80 (1,25%)

grau 2 - detectado em 21/80 (26,2%)

grau 3 - em 52/80 (65,0%)

grau 4 - em 1/80, correspondendo a 1,25%.

O exame radiológico mostrou ainda:

- dilatação do esôfago distal, sinal indireto de esofagite, em 2 casos (códigos 01 e 20)
- discinesia e retardo do clearance esofágico do bário, em 3 casos (códigos 03, 19, 34)
- compressão extrínseca correspondente a anel vascular, provável subclávia direita aberrante, em 1 criança (código 69).
- incoordenação motora de faringe ocorreu em 5 (6,2%) casos, **todos com aspiração**:
 - para via aérea superior (rinofaringe) em 2 casos (códigos 27 e 57)
 - para traquéia, em 3 casos (códigos 03, 16 e 56).

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA – realizada em todos os pacientes mostrou **esofagite** em 50 (63,5%) crianças, sendo: **leve** - em 41/50 (82%)

moderada - em 6/50 (12%)

grave - em 3/50 (6%) casos.

Em 34 (42,5%) crianças a EDA evidenciou outras alterações:

- hipotonia do cárdia, em 20 (25%) crianças;
- estenose parcial e deformidade do piloro, em 1 caso (código 03);
- hérnia hiatal de deslizamento, em 4 (5%) casos (códigos 08, 10, 21, 44);
- laceração de Mallory-Weiss, em 1 paciente (código 37);
- duodenite, em 12 (15%) pacientes
- gastrite, em 3 (3,8%) casos, todos com pesquisa de *Helicobacter pylori* negativa;
- pâncreas ectópico, em uma criança (código 32).

MICROSCOPIA DAS BIÓPSIAS ESOFÁGICAS – mostrou **esofagite histológica**, em 62 (77,5%) dos 80 pacientes, evidenciando **eosinófilos**, em 38/62 (61,3%) e **neutrófilos**, em 22/62 (35,5%). Hiperplasia da camada basal foi a alteração mais freqüente – presente em 45/62 (72,6%) casos, isoladamente ou associada a outros achados.

Quanto à intensidade, classificaram-se como: grau 1 : em 29/62 (46,8 %)
grau 2 : em 23/62 (37,0 %)
grau 3 : em 10/62 (16,1 %).

ESVAZIAMENTO GÁSTRICO – realizado em 73 (91,2%) crianças, com resultado normal em apenas 8/73 (11%): - **retardo leve**, T/2 até 30 minutos, ocorreu em 19/73 (26%);
- **retardo moderado**, T/2 de 31 a 50 minutos, em 54,8% e
- **retardo grave**, T/2 maior que 50 minutos, em 8,2% casos.

PESQUISA DE ASPIRAÇÃO PULMONAR – à **radiologia**, nenhum paciente mostrou aspiração pulmonar decorrente de RGE, e apenas 2 (2,5%) crianças tiveram **cintilografia** registrando radiotraçador em campos pulmonares (casos 01 e 75, este último apenas nas imagens de 4 horas).

CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DO RGE SEGUNDO A LÓGICA BOOLEANA –
Observando a TABELA A.3 (ANEXO 1) que resume a gravidade do RGE segundo a combinação de conceitos à radiologia, endoscopia e microscopia, distinguimos 2 grupos:

Grupo G = RGE GRAVE : 53 crianças

Grupo NG = RGE NÃO-GRAVE: 27 crianças.

PONTOS BÁSICOS

VERIFICAÇÃO DA RELAÇÃO DE DEPENDÊNCIA ENTRE AS CLASSIFICAÇÕES DE ATOPIA E RGE – é imperativo verificar se existe, ou não, relação de dependência entre a classificação de ATOPIA e a classificação quanto a GRAVIDADE DO RGE, para evitar conclusões ambíguas na análise das variáveis.

A TABELA 2 mostra a distribuição das crianças nos grupos de atopia e refluxo.

O teste do $\chi^2 = 0,1490$ com $p = 0,6994$ revela que as classificações quanto a ATOPIA e quanto a GRAVIDADE do RGE são independentes.

TABELA 2 – Distribuição das crianças quanto a ATOPIA e a GRAVIDADE do RGE.

Atopia	RGE	Grave	Não-Grave	Total
Atópicos		31 58.5	17 63.0	48 60.0
Não-Atópicos		22 41.5	10 37.0	32 40.0
Total		53 66.3	27 33.8	80 100.0

FORMAÇÃO DOS GRUPOS COMBINADOS QUANTO A ATOPIA E GRAVIDADE DO RGE –

Uma vez que a amostra foi classificada quanto a atopia em A e NA, é possível associar a classificação da gravidade do RGE, G e NG, resultando 4 grupos:

- A-G = atópicos com RGE grave: 31 casos
- A-NG = atópicos com RGE não-grave:17 casos
- NA-G = não-atópicos com RGE grave: 22 casos
- NA-NG= não-atópicos com RGE não-grave:10 casos

A partir da comparação entre estes 4 grupos combinados e isoladamente para os grupos de atopia e de RGE, analisaremos todas as variáveis coletadas.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

ANÁLISE DO QUADRO CLÍNICO *VERSUS* ATOPIA E GRAVIDADE DO RGE

SEXO – a TABELA 3 traz a distribuição quanto a sexo para os 4 grupos – o teste χ^2 revela que não há diferença significativa entre grupos ($\chi^2 = 1.7303$, $p = 0.6302$). Observa-se que esta relação dentre atópicos é 2,2:1, enquanto entre não-atópicos é 1,3:1 – a análise mostra que **atopia não depende do sexo** ($\chi^2 = 1.2981$, $p = 0.2545$). A análise também demonstra que a relação masculino/feminino, entre portadores de RGE grave (1,94:1), é semelhante à que ocorre entre atópicos, e que o sexo não tem relação com a gravidade do RGE ($\chi^2 = 0.3556$, $p = 0.5509$).

TABELA 3 – Análise dos 4 grupos combinados quanto ao SEXO.

Sexo	Grupos	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
F		9 29.0	6 35.3	9 40.9	5 50.0	29 36.3
M		22 71.0	11 64.7	13 59.1	5 50.0	51 63.7
Total		31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

AValiação de peso – a análise estatística para os 4 grupos combinados não mostrou diferença significativa entre eles (TABELA 4), mas há **tendência** (Kruskal-Wallis, $p = 0.0893$) com o grupo NA-NG apresentando melhor estado nutricional que os demais (GRÁFICO 1). Isto **não** ocorre para os grupos isolados G/NG ($p = 0.8263$) ou A/NA ($p = 0.8131$).

AValiação de estatura – o GRÁFICO 2 mostra a distribuição das medidas de estatura, em percentis, nos grupos. A análise estatística para os 4 grupos combinados não mostrou diferença significativa entre eles (Kruskal-Wallis, $p = 0.5612$), o que também ocorreu na análise dos grupos isolados quanto a atopia ($H = 0.0281$, $p = 0.8668$) e quanto a gravidade do RGE ($H = 2.0545$, $p = 0.5612$).

TABELA 4 – Kruskal-Wallis para AVALIAÇÃO DE PESO nos 4 grupos combinados.

Grupos	N	Rank médio
A-G	31	44.4839
A-NG	17	34.6471
NA-G	22	33.9091
NA-NG	10	52.6000
H = 6.5090		p = 0.0893

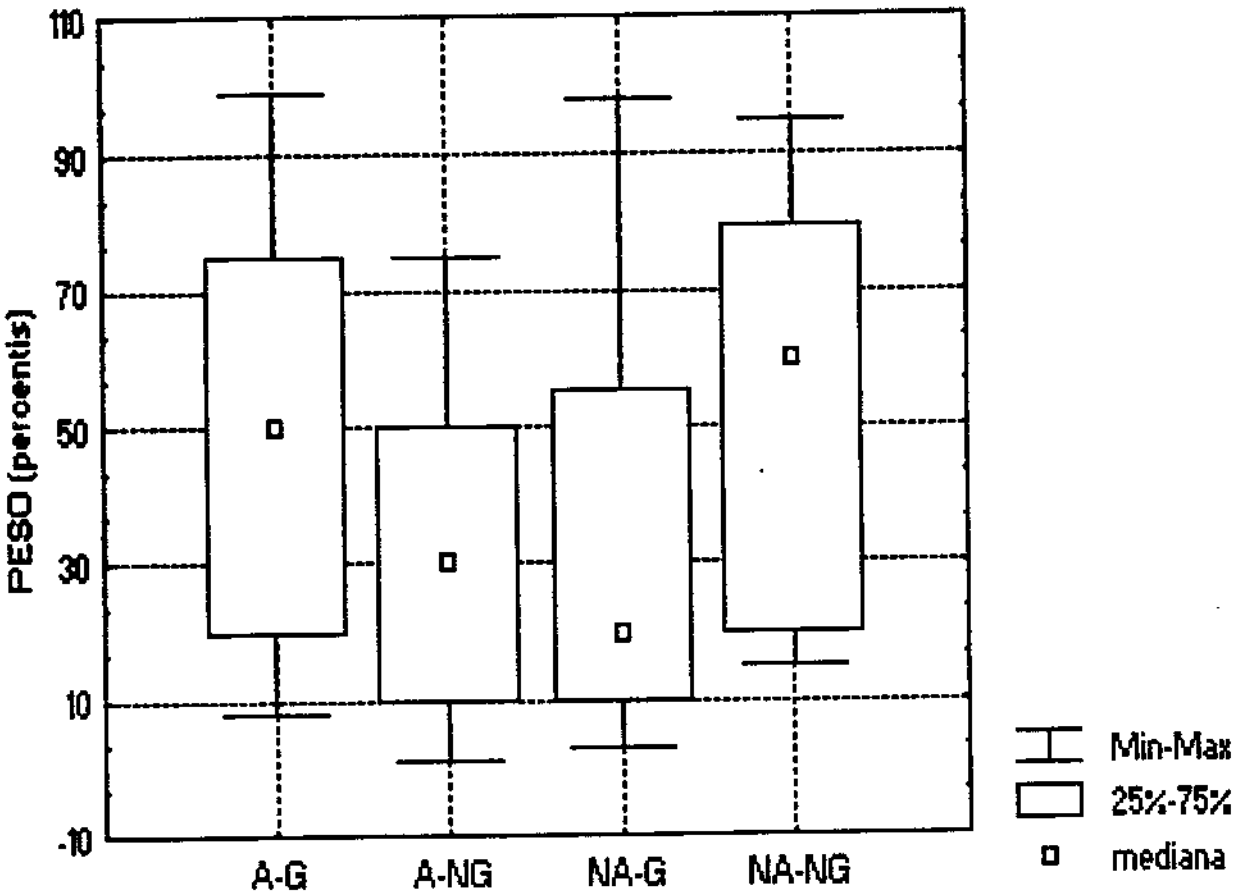


GRÁFICO 1 – Diagrama de extremos e quartis para AVALIAÇÃO DE PESO

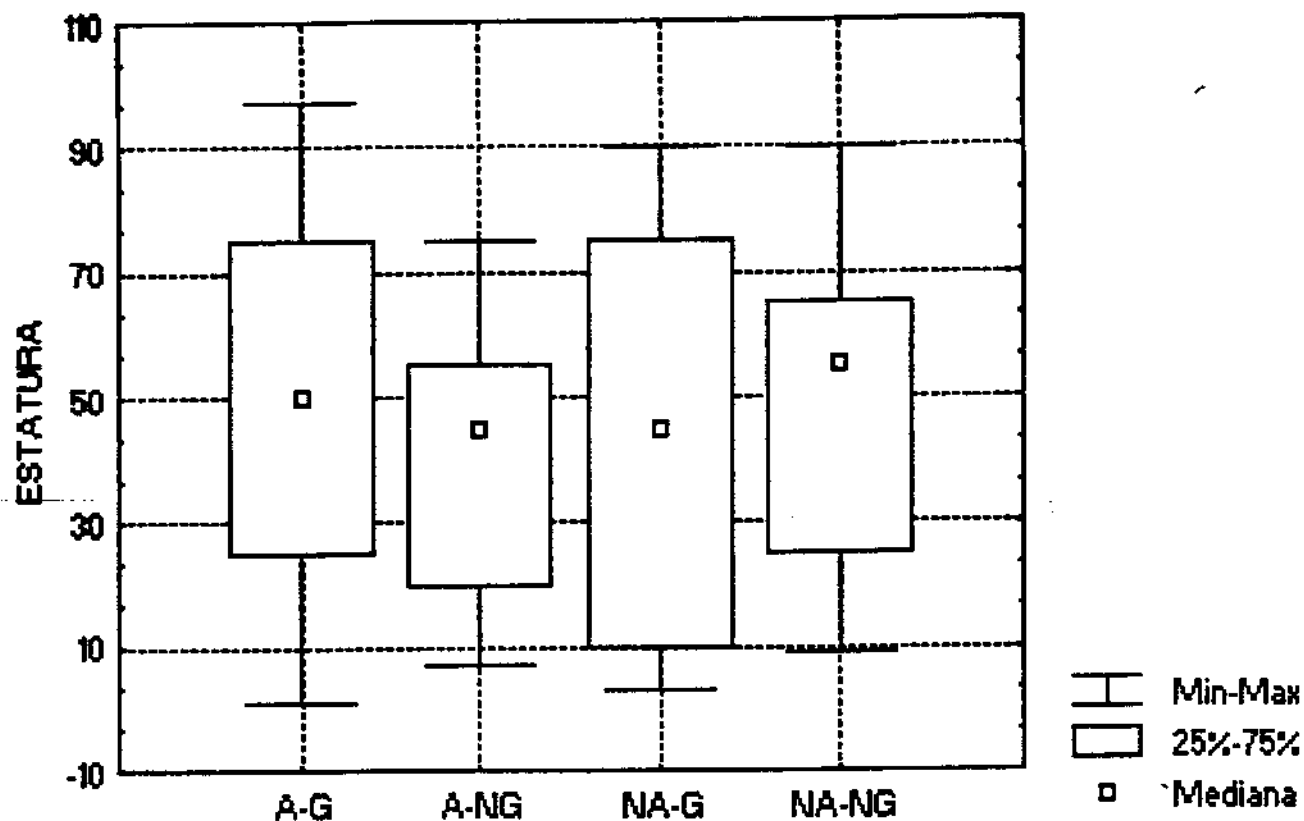


GRÁFICO 2 – Diagrama de extremos e quartis para ESTATURA (em percentis).

IDADE AO DIAGNÓSTICO DE RGE – 75% ainda no 1o. ano de vida; média de 11 meses, mediana e moda, 7 meses; quartil inferior 4,5 meses e quartil superior 12 meses. O GRÁFICO 3 mostra que a distribuição desta variável não é gaussiana.

O GRÁFICO 4 mostra a distribuição nos 4 grupos combinados – há diferença significativa entre eles ($p=0,0016$), com o grupo NA-NG sendo diagnosticado mais tardiamente (TABELA 5). A análise isolada para os grupos G/NG revelou diferença significativa entre eles (TABELA 5.a) com RGE grave sendo diagnosticado mais precocemente ($p=0.0121$). A análise para os grupos A/NA não mostrou diferença significativa (TABELA 5.b).

IDADE DO 1o. CHIADO – o quadro tem início precoce; média de 4 meses, mediana de 3 meses e moda de 2 meses: quartil inferior, 2 meses e quartil superior, 5 meses. A distribuição da variável não é gaussiana (GRÁFICO 5).

A análise (TABELA 6) não mostra diferença significativa (apenas tendência, $p=0.08$), entre as medianas dos 4 grupos (GRÁFICO 6). O teste de Kruskal-Wallis para os grupos G/NG tende à significância; em outras palavras: rejeita-se a hipótese de que os grupos G/NG são iguais quanto à IDADE DO 1o. CHIADO com $p=0.09$ ou 91% de confiança. Isto não ocorre para os grupos A/NA (TABELAS 6.a e 6.b).

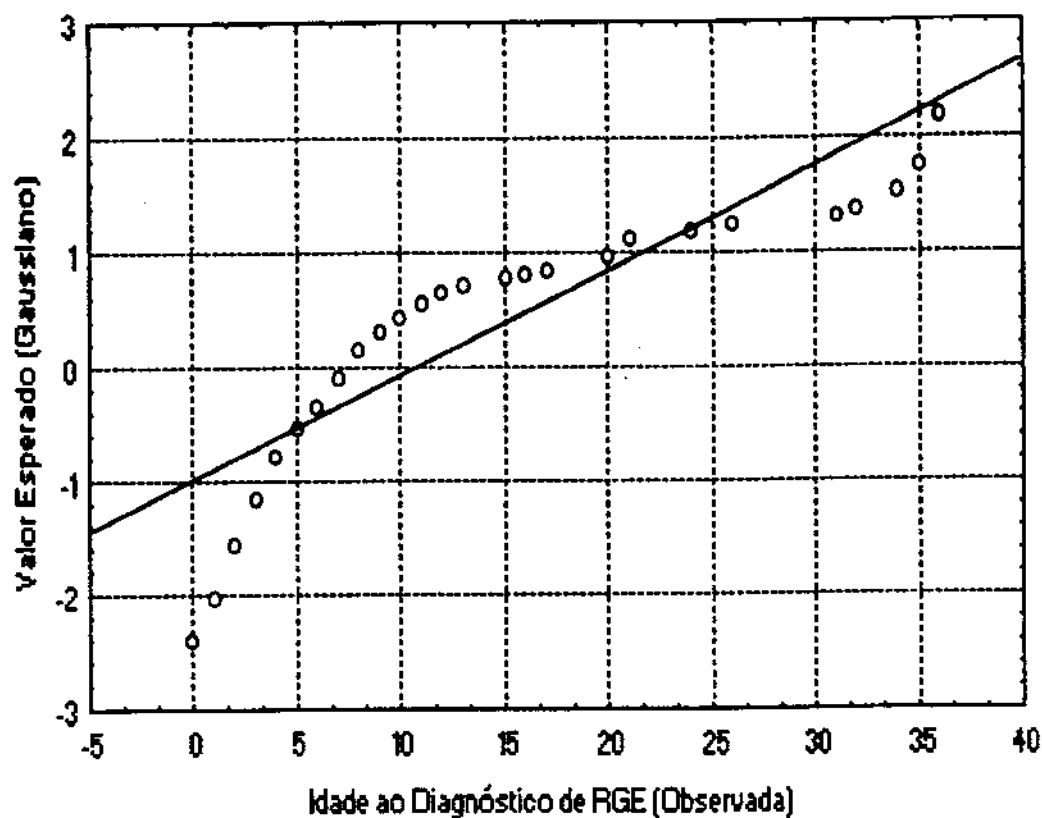


GRÁFICO 3 – IDADE AO DIAGNÓSTICO DE RGE não tem distribuição gaussiana.

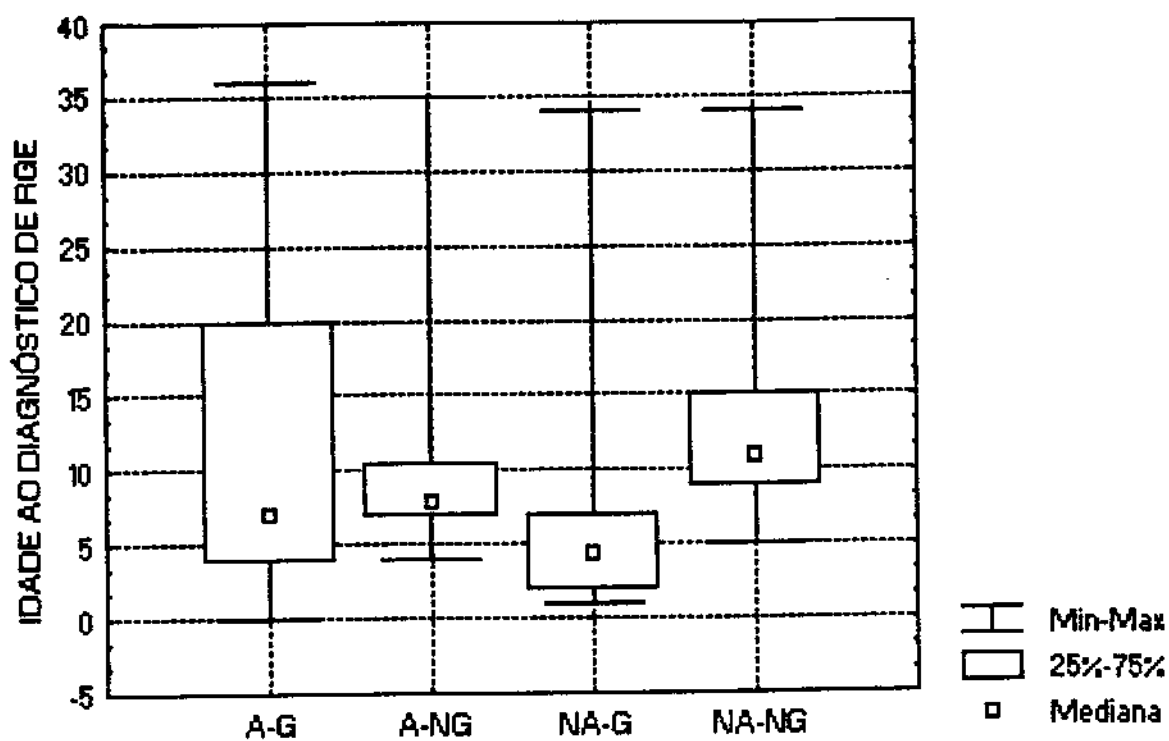


GRÁFICO 4 – Distribuição da IDADE AO DIAGNÓSTICO DE RGE nos 4 grupos .

TABELA 5 – Kruskal-Wallis para IDADE AO DIAGNÓSTICO DE RGE nos 4 grupos.

Grupos	N	Rank médio
A-G	31	43.2903
A-NG	17	45.7647
NA-G	22	25.3864
NA-NG	10	56.1500
H = 15.2348		p = 0.0016

TABELA 5.a – Kruskal-Wallis para IDADE AO DIAGNÓSTICO DE RGE quanto ao RGE.

Grupos	N	Rank médio
G	53	35.8585
NG	27	49.6111
H = 6.2955		p = 0.0121

TABELA 5.b – Kruskal-Wallis para IDADE AO DIAGNÓSTICO DE RGE quanto a atopia.

Grupos	N	Rank médio
A	48	44.1667
NA	32	35.0000
H = 3.0021		p = 0.0831

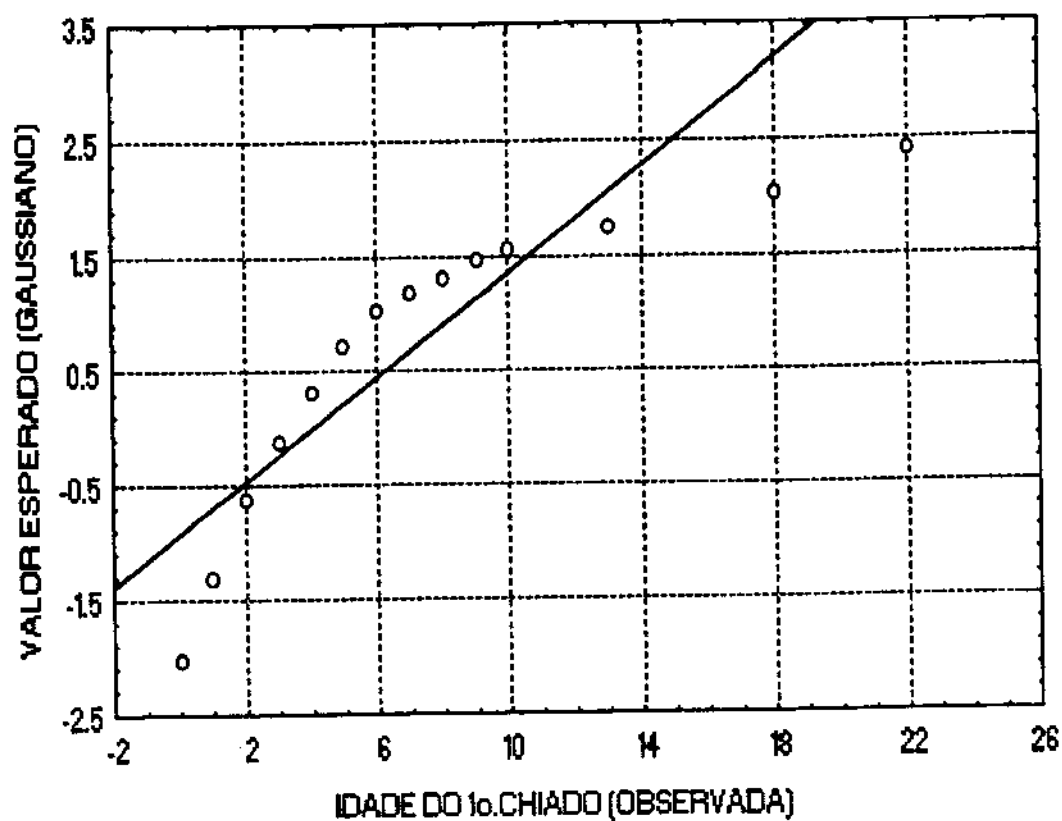


GRÁFICO 5 – IDADE DO 1o. CHIADO não tem distribuição gaussiana.

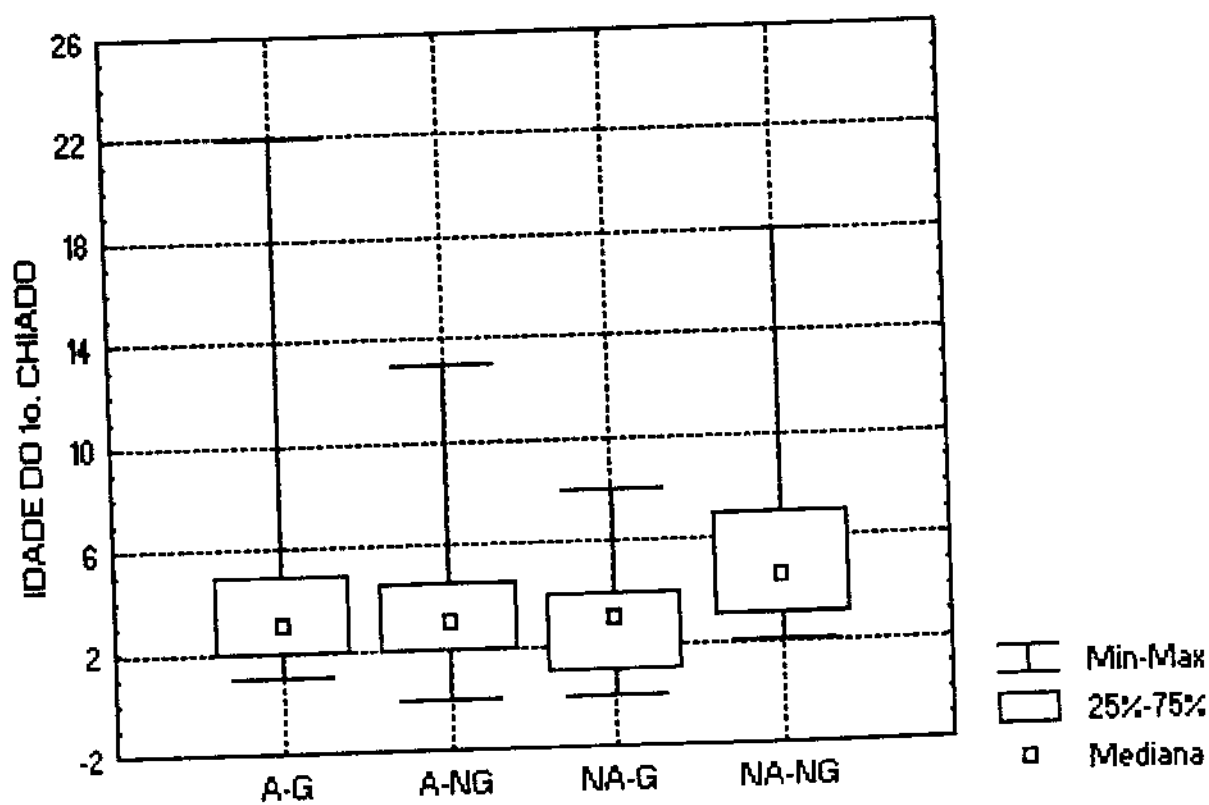


GRÁFICO 6 – Diagrama de extremos e quartis para IDADE DO 1o. CHIADO nos 4 grupos.

TABELA 6 – Kruskal-Wallis para IDADE DO 1o. CHIADO nos 4 grupos combinados.

Grupos	N	Rank médio
A-G	31	39.5000
A-NG	17	40.6471
NA-G	22	34.4773
NA-NG	10	56.6000
H = 6.5087		p = 0.0893

TABELA 6.a – Kruskal-Wallis para IDADE DO 1o. CHIADO quanto a gravidade do RGE.

Grupos	N	Rank médio
G	53	37.4151
NG	27	46.5556
H = 2.8429		p = 0.0917

TABELA 6.b – Kruskal-Wallis para IDADE DO 1o. CHIADO quanto a atopia.

Grupos	N	Rank médio
A	48	39.9063
NA	32	41.3906
H = 0.0805		p = 0.7766

IDADE DE CARACTERIZAÇÃO DA SLC – em média aos 7 meses, com mediana de 6 meses, moda de 5 meses; quartil inferior, 4 meses e quartil superior, 9 meses.

O GRÁFICO 7 mostra que esta variável não tem distribuição gaussiana e o gráfico 8 traz a distribuição da variável nos 4 grupos combinados. A TABELA 7 apresenta a comparação entre as medianas dos 4 grupos – não há diferença significativa entre eles, mas a análise isolada para os grupos G/NG (TABELA 7.a) revela que RGE grave afeta a IDADE DE CARACTERIZAÇÃO DA SLC tornando-a mais precoce ($p < 0.05$); o que não ocorre para a atopia (TABELA 7.b).

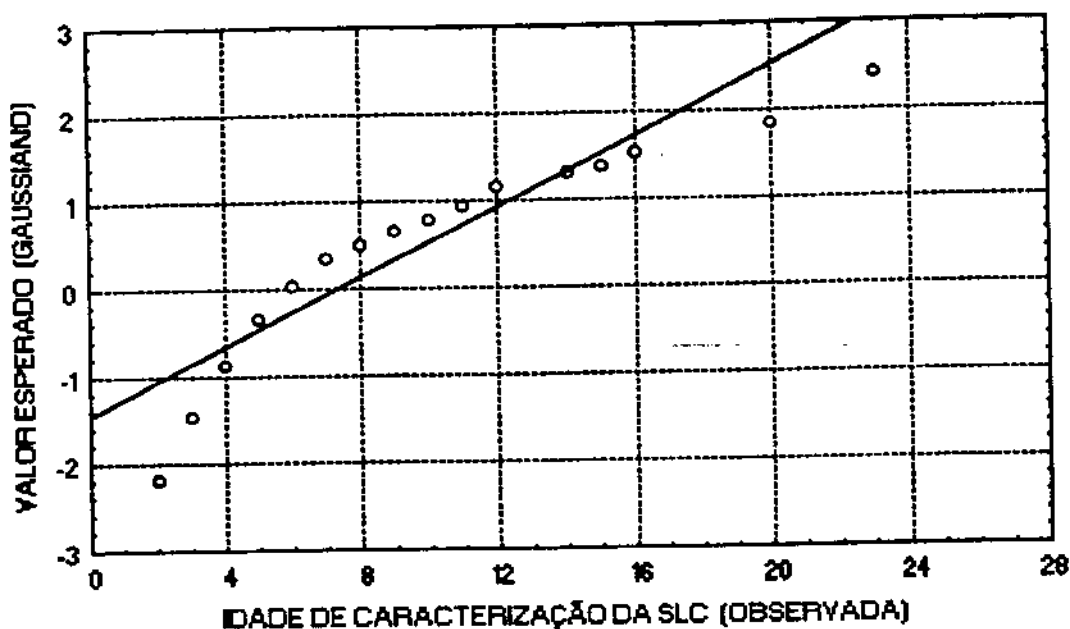
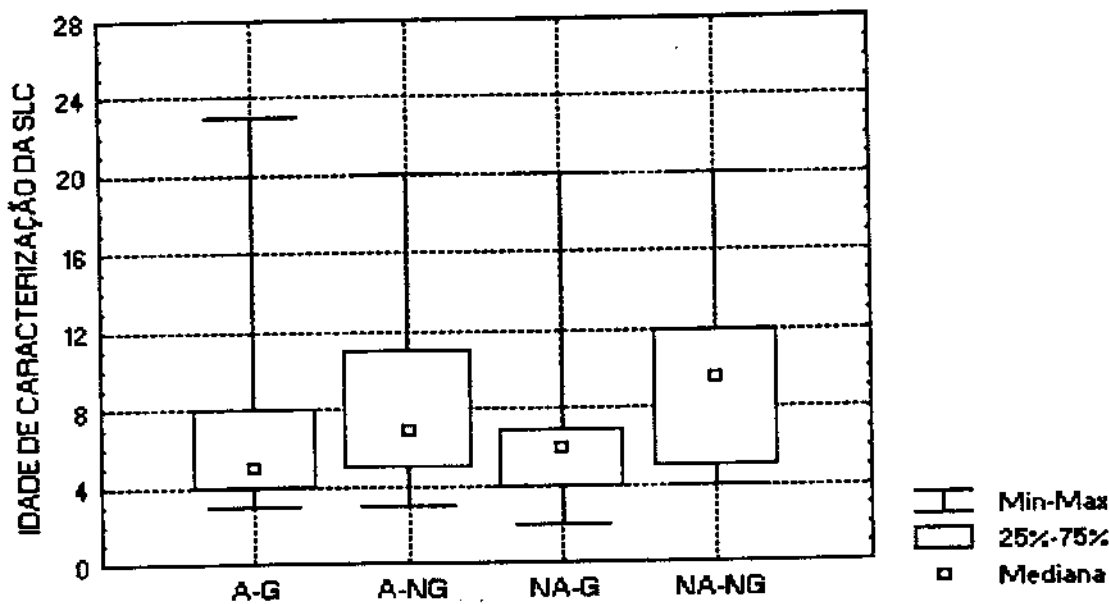


GRÁFICO 7 – IDADE DE CARACTERIZAÇÃO DA SLC não tem distribuição gaussiana.



GRÁFICOS – Distribuição da IDADE DE CARACTERIZAÇÃO DA SLC nos 4 grupos.

TABELA 7 – Kruskal-Wallis para IDADE DE CARACTERIZAÇÃO DA SLC nos 4 grupos.

Grupos	N	Rank médio
A-G	31	35.8871
A-NG	17	45.6471
NA-G	22	36.6136
NA-NG	10	54.6000
H = 6.4493		p = 0.0917

TABELA 7.a – Kruskal-Wallis p/ IDADE DE CARACTERIZAÇÃO DA SLC quanto ao RGE.

Grupos	N	Rank médio
G	53	36.1887
NG	27	48.9630
H = 5.4877		p = 0.0191

TABELA 7.b – Kruskal-Wallis p/ IDADE DE CARACTERIZAÇÃO DA SLC quanto a atopias

Grupos	N	Rank médio
A	48	39.3438
NA	32	42.2344
H = 0.3016		p = 0.5829

FREQUÊNCIA DAS CRISES DE CHIADO – a TABELA 8 apresenta a distribuição das classes de frequência das crises: A = diárias/quase; B = mensal; C = bimestral; para os 4 grupos combinados. O teste do $\chi^2 = 13.4696$ demonstra haver diferença significativa entre eles, com $p = 0.0361$.

A TABELA 8.a traz a análise isolada para os grupos G/NG ($\chi^2 = 8.6818$; $p = 0.0130$) apontando diferença significativa entre eles, ou seja: a **FREQUÊNCIA DAS CRISES depende da gravidade do RGE**, o que não ocorre para atopia (TABELA 8.b) ($\chi^2 = 1.5985$; $p = 0.4496$).

DURAÇÃO DAS CRISES DE CHIADO – na TABELA 9 vê-se a distribuição das classes de duração das crises de chiado (A = < 1 semana, B = 1 a 3 semanas, C = ≥ 4 semanas) para os 4 grupos e o teste do $\chi^2 = 15.9392$ com $p = 0.0140$, mostra diferença significativa entre eles.

A análise isolada para os grupos G/NG (TABELA 9.a) revela que a **DURAÇÃO DAS CRISES depende da gravidade do RGE** ($\chi^2 = 14.5063$, $p = 0.0007$).

O estudo estatístico para os grupos A/NA (TABELA 9.b) não mostrou relação de dependência desta variável com a atopia ($\chi^2 = 0.4780$, $p = 0.7874$).

INTENSIDADE DAS CRISES DE CHIADO – na TABELA 10 vê-se a distribuição da INTENSIDADE DAS CRISES DE CHIADO (A = leve, B = moderada, C = grave) nos 4 grupos combinados: a análise estatística ($\chi^2 = 8.1850$, $p = 0.2248$) revela não haver diferença significativa entre eles.

Considerando-se isoladamente os grupos de refluxo G/NG (TABELA 10.a) , temos $\chi^2 = 4.4208$ e $p = 0.1096$, evidenciando que a INTENSIDADE DAS CRISES DE CHIADO **não depende** da gravidade do RGE. A análise estatística para os grupos quanto a atopia (TABELA 10.b) também resulta não-significativa ($\chi^2 = 2.2317$, $p = 0.3276$).

RESPOSTA A BRONCODILATADOR – 38 crianças responderam a fenoterol inalatório; das 42 refratárias, 36 responderam a brometo de ipratrópio e 6 mantiveram a sibilância.

β_2 agonista inalatório – a TABELA 11 traz a frequência de crianças responsivas ou não a fenoterol nos 4 grupos combinados; o estudo estatístico ($\chi^2 = 15.5555$, $p = 0.0013$) aponta diferença significativa entre eles.

A análise para os grupos A/NA mostra que a resposta a β_2 agonista **depende da atopia** ($\chi^2 = 14.0434$, $p = 0.0002$; TABELA 11.a); o que **não** ocorre para os grupos G/NG ($\chi^2 = 1.0605$, $p = 0.3030$; TABELA 11.b).

TABELA 8 – FREQUÊNCIA DAS CRISES DE CHIADO nos 4 grupos combinados.

Grupos Freq.	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
A	15 48.4	5 29.4	10 45.5	0 0.0	30 37.5
B	15 48.4	7 41.2	8 36.4	7 70.0	37 46.3
C	1 3.2	5 29.4	4 18.2	3 30.0	13 16.3
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

TABELA 8.a – FREQUÊNCIA DAS CRISES DE CHIADO quanto a gravidade do RGE.

Grupos Freq.	G	NG	Total
A	25 47.2	5 18.5	30 37.5
B	23 43.4	14 51.9	37 46.3
C	5 9.4	8 29.6	13 16.3
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TABELA 8.b – Análise da FREQUÊNCIA DAS CRISES quanto a atopia.

Grupos Freq.	A	NA	Total
A	20 41.7	10 31.3	30 37.5
B	22 45.8	15 46.9	37 46.3
C	6 12.5	7 21.9	13 16.3
Total	48 60.0	32 40.0	80 100.0

TABELA 9 – DURAÇÃO DAS CRISES DE CHIADO para os 4 grupos combinados.

Grupos Duração	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
A	3 9.7	6 35.3	2 9.1	5 50.0	16 20.0
B	14 45.2	8 47.1	11 50.0	5 50.0	38 47.5
C	14 45.2	3 17.6	9 40.9	0 0.0	26 32.5
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100

TABELA 9.a – DURAÇÃO DAS CRISES DE CHIADO quanto a gravidade do RGE.

Grupos Duração	G	NG	Total
A	5 9.4	11 40.7	16 20.0
B	25 47.2	13 48.1	38 47.5
C	23 43.4	3 11.1	26 32.5
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TABELA 9.b – DURAÇÃO DAS CRISES DE CHIADO quanto a atopia.

Grupos Duração	A	NA	Total
A	9 18.8	7 21.9	16 20.0
B	22 45.8	16 50.0	38 47.5
C	17 35.4	9 28.1	26 32.5
Total	48 60.0	32 40.0	80 100.0

TABELA 10 – INTENSIDADE DAS CRISES DE CHIADO nos 4 grupos combinados.

Grupos Intensidade	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
A	5 16.1	5 29.4	5 22.7	6 60.0	21 26.3
B	17 54.8	8 47.1	10 45.5	2 20.0	37 46.3
C	9 29.0	4 23.5	7 31.8	2 20.0	22 27.5
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

TABELA 10.a – INTENSIDADE DAS CRISES DE CHIADO quanto a gravidade do RGE.

Grupos Intensidade	G	NG	Total
A	10 18.9	11 40.7	21 26.3
B	27 50.9	10 37.0	37 46.3
C	16 30.2	6 22.2	22 27.5
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TABELA 10.b – INTENSIDADE DAS CRISES DE CHIADO quanto a atopía.

Grupos Intensidade	A	NA	Total
A	10 20.8	11 34.4	21 26.3
B	25 52.1	12 37.5	37 46.3
C	13 27.1	9 28.1	22 27.5
Total	48 60.0	32 40.0	80 100.0

TABELA 11 – RESPOSTA A β_2 AGONISTA nos 4 grupos combinados.

Grupos R. β_2	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
não	13 41.9	4 23.5	17 77.3	8 80.0	42 52.5
sim	18 58.1	13 76.5	5 22.7	2 20.0	38 47.5
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

TABELA 11.a – RESPOSTA A β_2 AGONISTA quanto a atopia .

Grupos R. β_2	A	NA	Total
não	17 35.4	25 78.1	42 52.5
sim	31 64.6	7 21.9	38 47.5
Total	48 60.0	32 40.0	80 100.0

TABELA 11.b – RESPOSTA A β_2 AGONISTA quanto a gravidade do RGE.

Grupos R. β_2	G	NG	Total
não	30 56.7	12 44.4	42 52.5
sim	23 43.4	15 55.6	38 47.5
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DE MORBIDADE QUANTO A ATOPIA E A GRAVIDADE DO RGE.

VÔMITO/REGURGITAÇÃO – a TABELA 12 apresenta a freqüência de crianças com e sem VÔMITO/REGURGITAÇÃO, nos 4 grupos combinados – a análise estatística não apontou diferença significativa entre eles ($\chi^2 = 2.8406$, $p = 0.4169$).

O estudo isolado para os grupos G/NG, também não mostrou diferença significativa ($\chi^2 = 0.0743$, $p = 0.7851$), ocorrendo o mesmo na análise estatística dos grupos A/NA ($\chi^2 = 2.3443$, $p = 0.1257$). Em outras palavras, VÔMITO/REGURGITAÇÃO **não** depende da gravidade do RGE, nem da presença ou não de atopia.

TABELA 12 – Freqüência de VÔMITO/REGURGITAÇÃO nos 4 grupos combinados.

Grupos Vômito	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
não	12 38.7	8 47.1	6 27.3	2 20.0	28 35.0
sim	19 61.3	9 52.9	16 72.7	8 80.0	52 65.0
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

RUMINAÇÃO – a TABELA 13 traz a distribuição desta variável nos 4 grupos e a análise estatística mostra valores próximos do nível de significância ($\chi^2 = 6.5683$, $p = 0.0870$). O estudo isolado para os grupos G/NG (TABELA 13.a) revela que **RUMINAÇÃO** depende da gravidade do RGE ($\chi^2 = 5.4543$, $p = 0.0195$); o que não ocorre em relação a atopia ($\chi^2 = 0.0086$, $p = 0.9261$), como se vê na TABELA 13.b.

ENGASGOS – a TABELA 14 apresenta a freqüência de ENGASGOS nos 4 grupos combinados, e a análise estatística não mostra diferença significativa entre eles ($\chi^2 = 4.7028$, $p = 0.1949$). Entretanto, o estudo isolado para os grupos de refluxo (TABELA 17.a), demonstra **dependência entre ENGASGOS e gravidade do RGE** ($\chi^2 = 4.5812$, $p = 0.0323$); o que não ocorre na análise dos grupos A/NA (TABELA 14.b ; $\chi^2 = 0.0341$, $p = 0.8535$).

TABELA 13 – Frequência de RUMINAÇÃO nos 4 grupos estudados.

Grupos Ruminação	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
não	11 35.5	9 52.9	6 27.3	7 70.0	33 41.3
sim	20 64.5	8 47.1	16 72.7	3 30.0	47 58.8
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100

TABELA 13.a – Frequência de RUMINAÇÃO *versus* gravidade do RGE.

Grupos Ruminação	G	NG	Total
não	17 32.1	16 59.3	33 41.3
sim	36 67.9	11 40.7	47 58.8
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TABELA 13.b – Frequência de RUMINAÇÃO *versus* atopia.

Grupos Ruminação	A	NA	Total
não	20 41.7	13 40.6	33 41.3
sim	28 58.3	19 59.4	47 58.8
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TABELA 14 – Frequência de ENGASGOS nos 4 grupos combinados.

Grupos Engasgos	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
não	15 48.4	13 76.5	11 50.0	7 70.0	46 57.5
sim	16 51.6	4 23.5	11 50.0	3 30.0	34 42.5
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

TABELA 14.a – Frequência de ENGASGOS nos grupos G/NG.

Grupos Engasgos	G	NG	Total
não	26 49.1	20 74.1	46 57.5
sim	27 50.9	7 25.9	34 42.5
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TABELA 14.b – Frequência de ENGASGOS nos grupos A/NA.

Grupos Engasgos	A	NA	Total
não	28 58.3	12 56.3	46 57.5
sim	20 41.7	14 43.8	34 42.5
Total	48 60.0	32 40.0	80 100.0

ANOREXIA – a TABELA 15 traz a frequência de ANOREXIA nos 4 grupos; não é possível análise estatística por haver caselas cujo valor esperado resulta menor que 5. O estudo isolado para os grupos de refluxo (TABELA 15.a) mostrou que **ANOREXIA depende da gravidade do RGE** (teste exato de Fisher, $p = 0.0551$), o que não ocorre para atopia (teste exato de Fisher, $p = 0.4303$; TABELA 15.b).

TOSSE CRÔNICA – a TABELA 16 traz a frequência de TOSSE CRÔNICA para os 4 grupos combinados. A análise estatística mostra diferença significativa entre eles ($\chi^2 = 8.1065$, $p = 0.0439$), evidenciando que **TOSSE CRÔNICA depende da associação RGE grave/atopia**. A análise isolada para os grupos G/NG ($\chi^2 = 0.0516$, $p = 0.8203$), assim como para os grupos A/NA ($\chi^2 = 0.0767$, $p = 0.7818$) não acusa associação significativa (TABELAS 16.a e 16.b).

ESTRIDOR RECORRENTE – a TABELA 17 traz a frequência de crianças com e sem **ESTRIDOR** nos 4 grupos combinados; não é possível análise estatística pois existem quatro caselas com números inferiores a 5. O teste exato de Fisher para os grupos G/NG (TABELA 17.a) resulta $p = 0,0810$ – evidenciando **tendência**, ou seja: a presença de **ESTRIDOR depende da gravidade do refluxo** com 92% de probabilidade de acerto. A análise para os grupos A/NA, não mostra correlação estatística ($p = 0,5972$; TABELA 17.b).

PNEUMONIAS – as crianças apresentaram zero a 16 episódios de pneumonia, com média de 1.75; mediana 1 e moda zero; quartil inferior, zero e quartil superior, 2, ou seja, 25% das crianças tiveram mais de 2 pneumonias. O GRÁFICO 9 mostra mediana e quartis de cada grupo isolado. O estudo estatístico para os 4 grupos combinados (TABELA 18) não revelou diferença significativa entre eles (Kruskal-Wallis, $p > 0.05$). A análise isolada para os grupos G/NG (TABELA 18.a) mostrou que o **NÚMERO DE PNEUMONIAS depende da gravidade do RGE** ($p < 0.05$), o que não ocorre para a atopia (TABELA 18.b).

INTERNAÇÕES – o número de internações por criança variou de 0 a 10; média de 1,31; mediana, 1 e moda 0; quartil inferior de 0 e quartil superior, 2. O GRÁFICO 10 mostra a frequência de internações para os 4 grupos combinados.

Ao considerar-se mais de uma internação, a análise para os 4 grupos combinados

(TABELA 19) não mostra diferença significativa entre eles ($\chi^2 = 4.6841$, $p = 0.1964$). Entretanto, a análise para os grupos G/NG (TABELA 19.a) mostra que No. DE INTERNAÇÕES MAIOR QUE 1, depende da gravidade do RGE ($\chi^2 = 4.4750$, $p = 0.0343$); o que não ocorre para atopia ($\chi^2 = 0.0893$, $p = 0.7650$; TABELA 19.b).

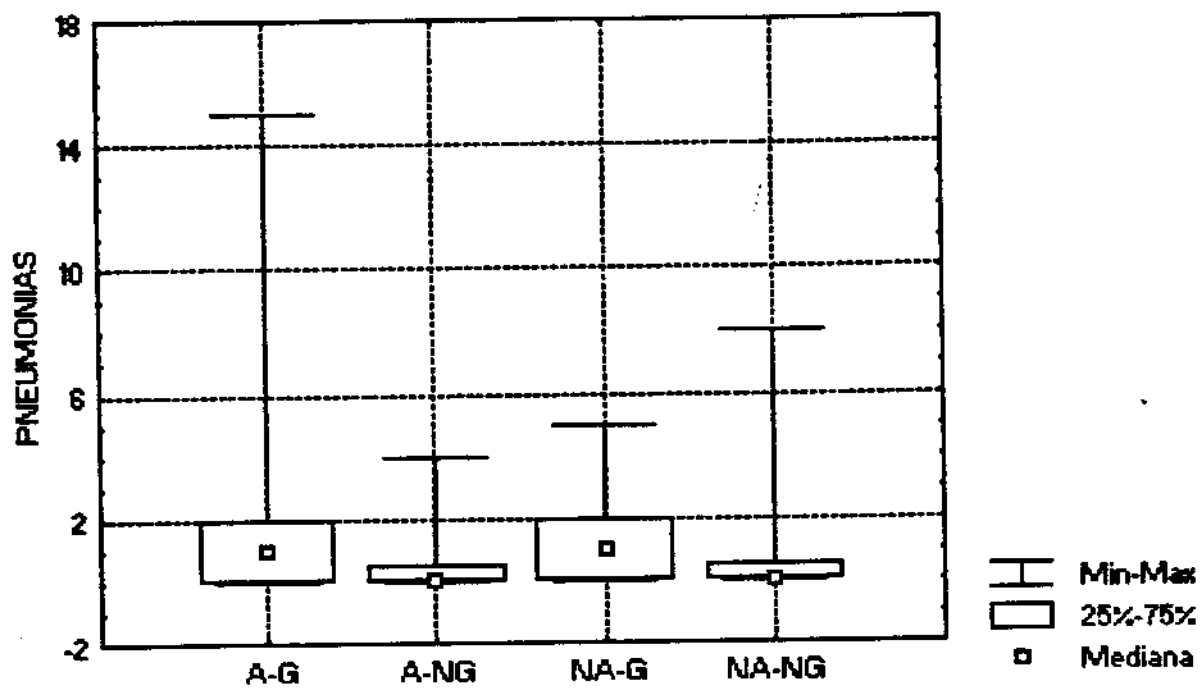


GRÁFICO 9 – Diagrama de extremos e quartis: No. DE PNEUMONIAS nos grupos isolados.

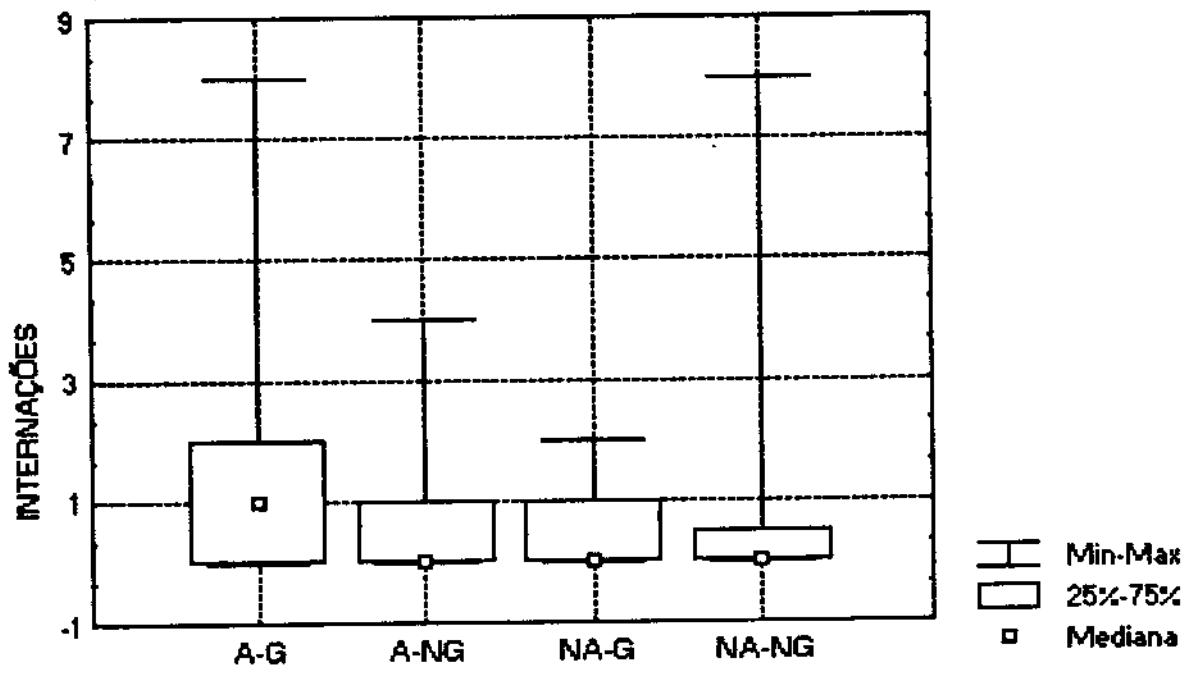


GRÁFICO 10 – Diagrama de extremos e quartis para No. DE INTERNAÇÕES nos 4 grupos.

TABELA 15 – Frequência de **ANOREXIA** para os 4 grupos combinados.

Grupos Anorexia	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
não	27 87.1	13 76.5	21 95.5	7 70.0	68 85.0
sim	4 12.9	4 23.5	1 4.5	3 30.0	12 15.0
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

TABELA 15.a – Frequência de **ANOREXIA** quanto a gravidade do RGE.

Grupos Anorexia	G	NG	Total
não	48 90.6	20 74.1	68 85.0
sim	5 9.4	7 25.9	12 15.0
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TABELA 15.b – Frequência de **ANOREXIA** quanto a atopia.

Grupos Anorexia	A	NA	Total
não	40 83.3	28 87.5	68 85.0
sim	8 16.7	4 12.5	12 15.0
Total	48 60.0	32 40.0	80 100.0

TABELA 16 – Frequência de TOSSE CRÔNICA nos 4 grupos combinados.

Grupos Tosse crôn.	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
não	20 64.5	7 41.2	10 45.5	9 90.0	46 57.5
sim	11 35.5	10 58.8	12 54.5	1 10.0	34 42.5
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

TABELA 16.a – Frequência de TOSSE CRÔNICA quanto a gravidade do RGE.

Grupos Tosse crôn.	G	NG	Total
não	30 56.6	16 59.3	46 57.1
sim	23 43.4	11 40.7	34 42.5
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TABELA 16.b – Frequência de TOSSE CRÔNICA quanto a atopia.

Grupos Tosse crôn.	A	NA	Total
não	27 56.3	19 59.4	46 57.5
sim	21 43.8	13 40.6	34 42.5
Total	48 60.0	32 40.0	80 100.0

TABELA 17 – Frequência de ESTRIDOR nos 4 grupos combinados.

Grupos ESTRIDOR	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
não	29 93.5	14 82.4	21 95.5	8 90.0	72 90.0
sim	2 6.5	3 17.6	1 4.5	2 10.0	8 10.0
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

TABELA 17.a – Frequência de ESTRIDOR quanto a gravidade do RGE.

Grupos ESTRIDOR	G	NG	Total
não	50 94.3	22 81.5	72 90.0
sim	3 5.7	5 18.5	8 10.0
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TABELA 17.b – Frequência de ESTRIDOR quanto a atopia.

Grupos ESTRIDOR	A	NA	Total
não	43 89.6	29 90.6	72 90.0
sim	5 10.4	3 9.4	8 10.0
Total	48 60.0	32 40.0	80 100.0

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

TABELA 18 – Kruskal-Wallis para No. DE PNEUMONIAS nos 4 grupos combinados.

Grupos	N	Rank médio
A-G	31	46.1953
A-NG	17	32.3824
NA-G	22	42.3182
NA-NG	10	32.6500
H = 5.6723		p = 0.1287

TABELA 18.a – Kruskal-Wallis para No. DE PNEUMONIAS quanto a gravidade do RGE.

Grupos	N	Rank médio
G	53	44.5849
NG	27	32.4815
H = 5.2818		p = 0.02155

TABELA 18.b – Kruskal-Wallis para No. DE PNEUMONIAS quanto a atopia.

Grupos	N	Rank médio
A	48	41.3021
NA	32	39.2969
H = 0.1556		p = 0.6932

TABELA 19 – NÚMERO DE INTERNAÇÕES para os 4 grupos combinados.

Grupos Intern.	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
> 1	12 38.7	3 17.6	8 36.4	1 10.0	24 30.0
≤ 1	19 61.3	14 82.4	14 63.6	9 90.0	56 70.0
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

TABELA 19.a – NÚMERO DE INTERNAÇÕES quanto a gravidade do RGE.

Grupos Intern.	G	NG	Total
≥ 2	20 37.7	4 14.8	24 30.0
< 2	33 62.3	23 85.2	56 70.0
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TABELA 19.b – NÚMERO DE INTERNAÇÕES quanto a atopia.

Grupos Intern.	A	NA	Total
≥ 2	15 31.3	9 28.1	24 30.0
< 2	33 68.8	23 71.9	56 70.0
Total	48 60.0	32 40.0	80 100.0

ANÁLISE DE ALGUNS RESULTADOS LABORATORIAIS QUANTO A ATOPIA E GRAVIDADE DO RGE.

HEMOGLOBINA – o GRÁFICO 11 mostra que as medidas da HEMOGLOBINA têm distribuição gaussiana, e, o GRÁFICO 12 mostra a distribuição das medidas de HEMOGLOBINA nos 4 grupos combinados. Definida a existência de anemia quando $Hb < 11 \text{ g/dl}$, o teste do $\chi^2 = 1.0322$, com $p = 0.7934$, mostra que não há diferença significativa entre os grupos combinados. O estudo para os grupos isolados, quanto a atopia ($\chi^2 = 0.0083$, $p = 0.9270$), e, quanto a gravidade do RGE ($\chi^2 = 0.5144$, $p = 0.4732$), também não mostrou diferença estatisticamente significativa.

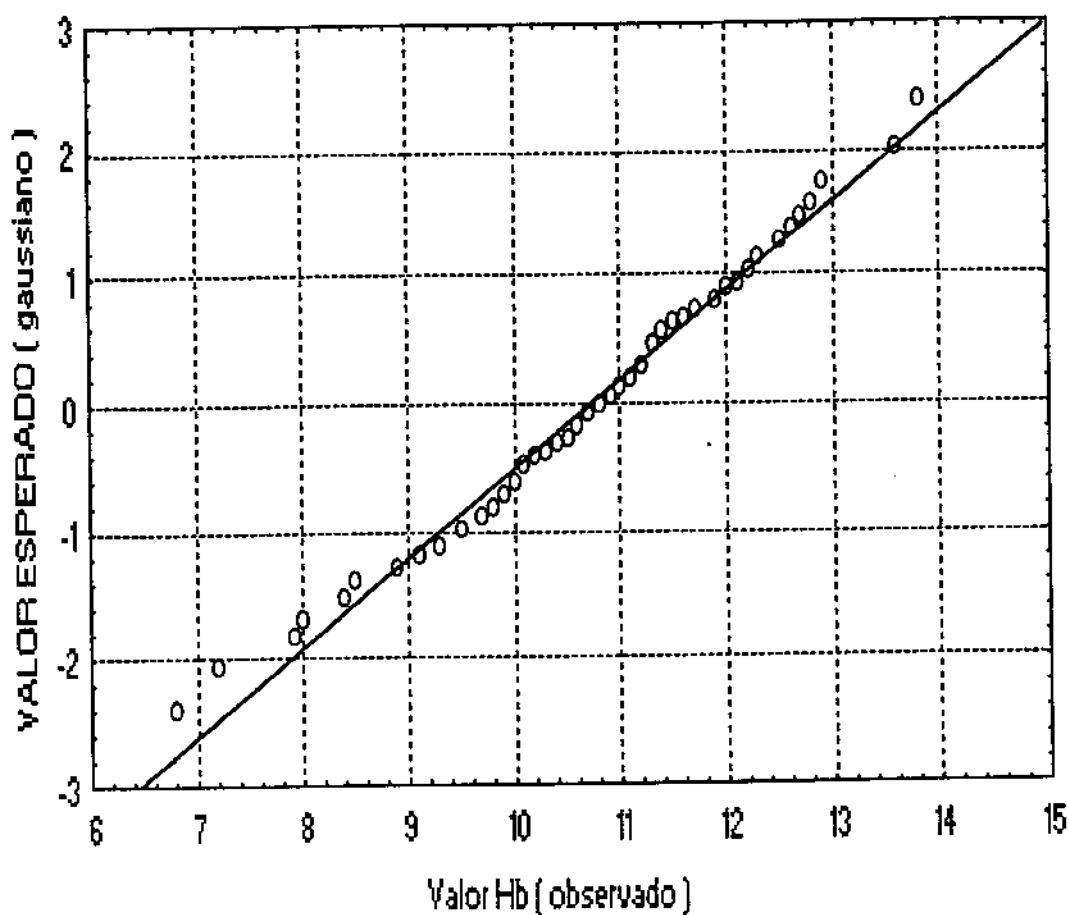


GRÁFICO 11- Níveis de HEMOGLOBINA tem distribuição gaussiana.

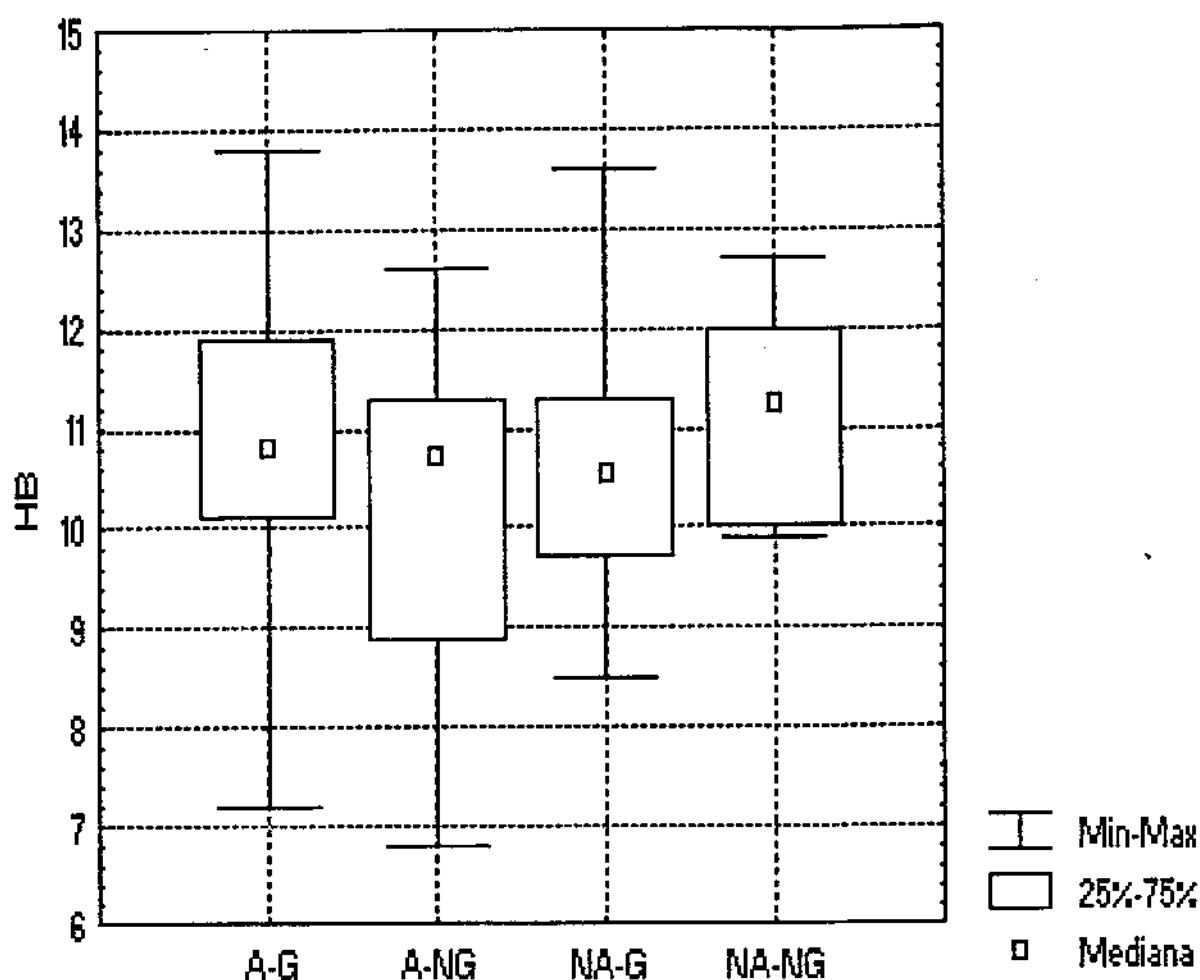


GRÁFICO 12- Diagrama de extremos e quartis da HEMOGLOBINA nos 4 grupos.

DOSAGEM DE IgM SÉRICA ELEVADA – realizada em 100% da amostra, mostrou-se elevada em 43,8% dos casos . A TABELA 20 traz a freqüência desta variável para cada um dos 4 grupos combinados e a análise estatística mostra diferença significativa entre eles ($\chi^2 = 7.4972$, $p = 0.0576$).

O estudo isolado para os grupos G/NG (TABELA 20.a) evidencia relação estatisticamente significativa entre IgM SÉRICA ELEVADA E GRAVIDADE DO RGE ($\chi^2 = 5.2613$, $p = 0.0218$); o que não ocorre na análise dos grupos A/NA ($\chi^2 = 0.013$, $p = 0.994$; TABELA 20.b).

TABELA 20 – Frequência de IgM ELEVADA nos 4 grupos combinados.

IgM Grupos	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
não	16 51.6	11 64.7	9 40.9	9 90.0	45 56.3
sim	15 48.4	6 35.3	13 59.1	1 10.0	35 43.8
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

TABELA 20.a – Frequência de IgM ELEVADA quanto a gravidade do RGE.

IgM Grupos	G	NG	Total
não	25 47.2	20 74.1	45 56.3
sim	28 52.8	7 25.9	35 43.8
Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TABELA 20.b – Frequência de IgM ELEVADA quanto a atopia.

IgM Grupos	A	NA	Total
não	27 56.3	18 56.3	45 56.3
sim	21 43.8	14 43.8	35 43.8
Total	48 60.0	32 40.0	80 100.0

Relacionamos na TABELA 21, as variáveis de morbidade cuja análise estatística – Kruskal-Wallis (H), Qui-quadrado (χ) ou teste exato de Fisher (F) – não identificou dependência nem com a gravidade do RGE, nem com atopia, nem com a associação de ambas.

TABELA 21 - Variáveis independentes da gravidade do RGE e da atopia.

Variável	Grupos G/NG (p)	Grupos A/NA (p)
19. DIARRÉIA INTERMITENTE	0.4534 ^F	0.7687 ^F
20. CONSTIPAÇÃO	0.2266 ^F	0.3365 ^X
21. CHORO EXAGERADO	0.7441 ^X	0.1981 ^X
22. DISTÚRPIO DE SONO	0.4723 ^X	0.7019 ^X
23. HEMATÊMESE	0.4361 ^F	0.6430 ^F
24. TORCICOLO	0.6989 ^F	0.1604 ^F
25. SOLUÇÃO EXAGERADO	0.6452 ^F	0.2552 ^F
26. DIFICULDADE P/ GANHAR PESO	0.3269 ^X	0.7650 ^X
27. RESFRIADOS FREQUÊNTES	0.5780 ^X	0.2007 ^X
28. TOSSE NOTURNA	0.2971 ^X	0.3575 ^X
29. TOSSE ROUCA	0.5473 ^F	0.1502 ^F
30. CRISE DE APNÉIA/ALTE	0.9625 ^X	0.1775 ^X
31. CRISES DE CIANOSE	0.7920 ^F	0.1505 ^F
32. OTITE MÉDIA AGUDA	0.5051 ^H	0.8143 ^H
33. OMAR	0.6961 ^X	0.7146 ^X
34. OMS	0.1766 ^X	0.5761 ^X
35. PNEUMONIAS DE REPETIÇÃO	0.1332 ^X	0.5982 ^X

ANÁLISE DA MORBIDADE QUANTO A FATORES DE RISCO

Nesta parte avália-se a influência do tempo de aleitamento materno, exposição a fumaça de cigarro e permanência da criança em creche – na morbidade dos 80 lactentes chiadores. Inicialmente verifica-se a ocorrência de diferenças entre os grupos, em relação aos mencionados fatores.

TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO

O tempo de aleitamento materno foi, arbitrariamente, definido como o tempo decorrido até a introdução de leite artificial. Verificamos média de 3.85 meses, mediana de 3,5 meses e moda menor que 1 mês; 25% das crianças foram amamentadas um mês ou menos (quartil inferior), e o quartil superior foi de 6 meses.

O GRÁFICO 13 mostra que a distribuição dos tempos de aleitamento materno não é gaussiana, e, o GRÁFICO 14. apresenta a distribuição dos tempos de aleitamento em cada um dos grupos isolados. A análise estatística dos 4 grupos combinados quanto ao TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO (TABELA 22), mostrou não haver diferença significativa entre as medianas do tempo de aleitamento dos mesmos ($p > 0.05$).

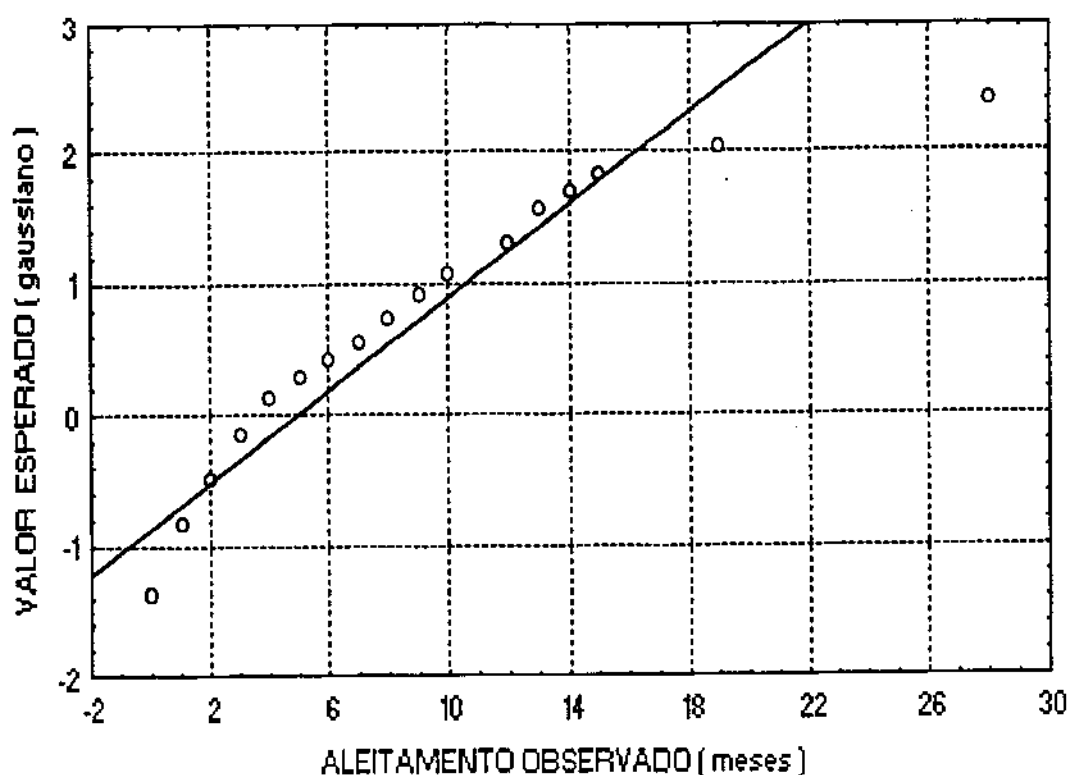


GRÁFICO 13 - A distribuição dos tempos de ALEITAMENTO MATERNO não é gaussiana.

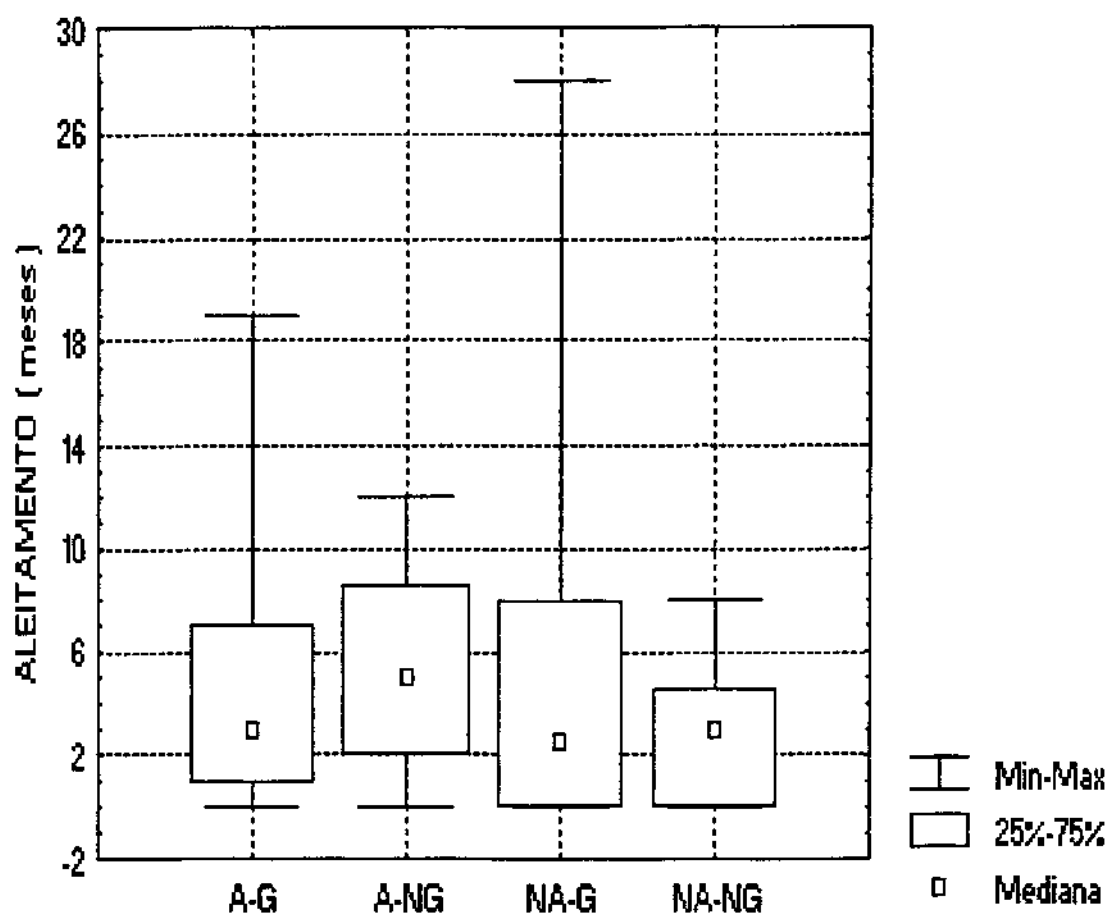


GRÁFICO 14 – Distribuição do **TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO** nos 4 grupos.

TABELA 22 – Kruskal-Wallis para **TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO** nos 4 grupos.

Grupos	N	Rank médio
A-G	31	39.0484
A-NG	17	48.6471
NA-G	22	37.5455
NA-NG	10	37.6500
H = 2.7564		p = 0.4307

ALEITAMENTO MATERNO e ATOPIA

A análise isolada para os grupos A/NA (TABELA 23) não acusou diferença significativa entre as medianas dos dois grupos ($p > 0.05$); em outras palavras, nesta amostra **não há associação entre TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO e ATOPIA**.

TABELA 23 – Kruskal-Wallis para TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO e ATOPIA.

Grupos	N	Rank médio
A	48	42.4479
NA	32	37.5781
H = 0.85557		p = 0.3549

TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO e GRAVIDADE DO RGE

O estudo isolado para os grupos G/NG (TABELA 24) mostra que dentre as crianças desmamadas até 1 mês de idade o percentual de casos com RGE GRAVE é **significativamente maior** que o de RGE NÃO-GRAVE ($\chi^2 = 3.5949$, p = 0.0579).

TABELA 24 – TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO *versus* GRAVIDADE DO RGE.

LM	Grupos	G	NG	Total
	≤ 1m	16 30.2	3 11.1	19 23.8
	>1m	37 69.8	24 88.9	61 76.3
	Total	53 66.3	27 33.8	80 100.0

TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO e AVALIAÇÃO DE PESO

O estudo estatístico mostra que dentre as 73 crianças com peso igual ou acima do percentil 10, a mediana do tempo de aleitamento materno é **significativamente maior** do que a mediana do grupo com peso abaixo do percentil 10 (TABELA 25).

TABELA 25 – TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO e PESO (em percentis).

PESOS	N	Rank médio
< 10	7	24.3571
≥ 10	73	42.0479
H = 3.7563		p = 0.0526

TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO e AVALIAÇÃO DE ESTATURA

A análise estatística demonstra que entre as 73 crianças com estatura igual ou acima do percentil 10, a mediana do tempo de aleitamento materno é **significativamente maior**, do que a mediana do grupo com estatura abaixo do percentil 10 (TABELA 26).

TABELA 26 – TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO e ESTATURA (em percentis).

ESTATURA	N	Rank médio
< 10	7	21.8571
≥ 10	73	42.2877
H = 4.9913		p = 0.0255

TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO e IDADE DO 1o. CHIADO

A análise estatística mostra que dentre as 32 crianças que tiveram o 1o. chiado *antes* de 3 meses de idade, a mediana do tempo de amamentação é **significativamente menor** ($p < 0.05$) do que no grupo que iniciou o quadro de sibilância após o primeiro trimestre de vida (TABELA 27).

TABELA 27 – Kruskal-Wallis para ALEITAMENTO MATERNO e IDADE DO 1o. CHIADO.

1o. CHIADO	N	Rank médio
≥ 3 meses	48	44.7604
< 3 meses	32	34.1094
H = 4.7802		p = 0.0430

ALEITAMENTO MATERNO *versus* INTENSIDADE DAS CRISES DE CHIADO

O estudo estatístico mostra que dentre as 22 crianças com sibilância grave (grupo C) a mediana do tempo de amamentação é **significativamente menor** do que nos grupos A e B, leve e moderada, respectivamente (TABELA 28).

TABELA 28 – ALEITAMENTO MATERNO e INTENSIDADE DAS CRISES DE CHIADO.

Grupos	N	Rank médio
A	21	41.9762
B	37	45.4865
C	22	30.7045
H = 5.7812		p = 0.0555

ALEITAMENTO MATERNO *versus* CRISES DE APNÉIA

A análise estatística mostra **tendência** desta variável a depender do tempo de aleitamento materno, dado que o Teste de Kruskal-Wallis revela diferença entre as medianas do tempo de amamentação com nível de significância $p = 0.0666$, ou seja, rejeita-se a hipótese de igualdade com 93.34% de probabilidade de acerto (TABELA 29). Assim, dentre as 21 crianças com apnéia a mediana do tempo de amamentação é menor do que no grupo sem apnéia.

TABELA 29 – ALEITAMENTO MATERNO *versus* CRISES DE APNÉIA

APNÉIA	N	Rank médio
não	59	43.3220
sim	21	32.5714
H = 3.3634		p = 0.0666

ALEITAMENTO MATERNO *versus* CRISES DE CIANOSE

Estatisticamente há diferença significativa entre os grupos: o tempo de amamentação das 10 crianças que tem crises de cianose é **menor** que o das que não apresentam este sinal clínico (TABELA 30).

TABELA 30 – ALEITAMENTO MATERNO *versus* CRISES DE CIANOSE –

CIANOSE	N	Rank médio
não	70	43.0857
sim	10	22.4000
H = 7.0353		p = 0.0079

ALEITAMENTO MATERNO *versus* OTITE MÉDIA AGUDA RECORRENTE

A análise estatística mostra que há **diferença significativa** ($p < 0.05$) com *correlação negativa* entre as medianas dos grupos. Nesta amostra, crianças que apresentaram 3 ou mais episódios de OMA, foram amamentadas por tempo maior, do que aquelas que tiveram menos de 3 otites (TABELA 31).

TABELA 31 – ALEITAMENTO MATERNO *versus* OTITE MÉDIA AGUDA RECORRENTE

OMAR	N	Rank médio
≥ 3	55	36.9727
< 3	25	48.2600
H = 4.1145		p = 0.0425

ALEITAMENTO MATERNO *versus* OTITE MÉDIA SECRETORA

A análise mostra que há **diferença estatisticamente significativa** ($p=0.0085$), porém com *correlação negativa*, entre as medianas de amamentação dos grupos. As 32 crianças com OMS foram amamentadas ao seio por tempo mais prolongado que as 48 restantes.

TABELA 32 – ALEITAMENTO MATERNO *versus* OTITE MÉDIA SECRETORA

OMS	N	Rank médio
Não	48	34.9583
Sim	32	48.8125
H = 6.9246		p = 0.0085

ALEITAMENTO MATERNO *versus* No. DE PNEUMONIAS

A análise estatística mostra que há **diferença significativa** entre o grupo que apresentou mais de uma PNEUMONIA e o que teve até um episódio ($p=0.0513$). Crianças com menor número de pneumonias foram amamentadas por tempo significativamente maior do que as outras (TABELA 33).

TABELA 33 – ALEITAMENTO MATERNO *versus* No. DE PNEUMONIAS –

No.PNEUMONIAS	N	Rank médio
≤ 1	48	44.6042
> 1	32	34.3438
H = 3.7981		p = 0.0513

ALEITAMENTO MATERNO *versus* No. DE INTERNAÇÕES

O tempo de aleitamento materno das 39 crianças que nunca necessitaram internação hospitalar é **significativamente maior** do que o das 41 crianças que foram internadas alguma vez (TABELA 34). Também há dependência estatística quando consideramos internações repetidas: No. INTERNAÇÕES >1 ($p=0.0011$)

TABELA 34 – ALEITAMENTO MATERNO *versus* No. DE INTERNAÇÕES

INTERNAÇÕES	N	Rank médio
Não	39	49.6154
Sim	41	31.8293
H = 11.881		p = 0.0005

ALEITAMENTO MATERNO *versus* CONSTIPAÇÃO

Nesta amostra a presença de CONSTIPAÇÃO **tende** a depender de TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO menor, pois o teste estatístico (Kruskal-Wallis), com $p = 0.0934$, rejeita a hipótese de igualdade da amamentação, nos grupos com e sem constipação, com 90.76% de probabilidade de acerto.

TABELA 35 – ALEITAMENTO MATERNO *versus* CONSTIPAÇÃO

CONSTIPAÇÃO	N	Rank médio
Não	66	42.4924
Sim	14	31.1071
H = 2.8132		p = 0.0934

Relacionamos a seguir, as variáveis analisadas que, nesta amostra, **não mostraram associação estatística** com o TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO (TABELA 36):

TABELA 36 – Variáveis estatisticamente independentes do **TEMPO DE ALEITAMENTO MATERNO** (Kruskal-Wallis, H; p, nível de significância)

IDADE AO DIAGNÓSTICO DE RGE –	(H = 1.1582, p = 0.2818)
IDADE DE CARACTERIZAÇÃO DA SLC –	(H = 0.3292, p = 0.5661)
FREQUÊNCIA DAS CRISES DE CHIADO –	(H = 0.1173, p = 0.9430)
DURAÇÃO DAS CRISES DE CHIADO –	(H = 0.2277, p = 0.8703)
RESFRIADOS FREQUENTES –	(H = 1.0583, p = 0.3036)
TOSSE CRÔNICA –	(H = 1.5624, p = 0.2113)
TOSSE NOTURNA –	(H = 2.3078, p = 0.1287)
TOSSE ROUCA –	(H = 2.1047, p = 0.1468)
ESTRIDOR RECORRENTE –	(H = 2.6886, p = 0.1011)
ANOREXIA –	(H = 0.0596, p = 0.8069)
DIFICULDADE P/ GANHAR PESO –	(H = 0.8272, p = 0.3631)
VÔMITO/REGURGITAÇÃO –	(H = 0.0102, p = 0.9196)
RUMINAÇÃO –	(H = 1.0685, p = 0.3013)
ENGASGOS –	(H = 2.3994, p = 0.1214)
HEMATÊMESE –	(H = 2.9681, p = 0.0849)
SOLUÇÃO EXAGERADO –	(H = 0.0169, p = 0.8963)
CHORO EXAGERADO –	(H = 0.1634, p = 0.6859)
DISTÚRBO DE SONO –	(H = 1.1710, p = 0.2792)
ANEMIA –	(H = 0.0003, p = 0.9845)
DIARRÉIA INTERMITENTE –	(H = 2.2044, p = 0.1376)
FOSFATASE ALCALINA ELEVADA –	(H = 1.6596, p = 0.4361)
DOSAGEM DE IgA SÉRICA BAIXA –	(H = 1.7817, p = 0.1819)

FUMO PASSIVO

A TABELA 37 traz a sub-divisão das crianças dos 4 grupos quanto à presença de fumantes no domicílio, e a análise estatística demonstra que não há diferença significativa entre eles ($\chi^2 = 2.8920$, $p = 0.4085$). Também não houve dependência estatística quando foram analisados separadamente os grupos A/NA e G/NG.

IDADE DO 1o. CHIADO versus FUMO PASSIVO, no domicílio de 36 (45%) crianças, mostrou **relação estatisticamente significativa** (teste exato de Fisher, $p = 0.0306$) com ocorrência mais precoce do 1o. CHIADO (até 7 meses de idade), quando comparadas às 44 (55%) crianças que não tinham fumantes na casa, e que iniciaram o quadro de sibilância após os 7 meses de idade (TABELA 38).

TABELA 37 – Frequência de FUMO PASSIVO nos 4 grupos combinados.

Grupos Fumo	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
não	18 58.1	10 58.8	9 40.9	7 70.0	44 55.0
sim	13 41.9	7 41.2	13 59.1	3 30.0	36 45.0
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

TABELA 38 – FUMO PASSIVO *versus* IDADE DO 10. CHIADO.

Fumo 10. chi	N	S	Total
> 7 meses	8 18.2	1 2.8	9 11.3
≤ 7 meses	36 81.8	35 97.2	71 88.8
Total	44 55.0	36 45.0	80 100.0

Relacionamos na TABELA 39, variáveis que, nesta amostra não apresentaram dependência com FUMO PASSIVO.

TABELA 39 – Variáveis estatisticamente independentes de FUMO PASSIVO

DURAÇÃO DAS CRISES DE CHIADO –	($\chi^2 = 1.5709$, $p = 0.4559$)
FREQUÊNCIA DAS CRISES DE CHIADO –	($\chi^2 = 2.7076$, $p = 0.2582$)
INTENSIDADE DAS CRISES DE CHIADO –	($\chi^2 = 0.6054$, $p = 0.7388$)
IDADE DE CARACTERIZAÇÃO DA SLC –	($H = 1.5557$, $p = 0.2123$)
OTITES RECORRENTES –	($\chi^2 = 0.0002$, $p = 0.9641$)
OTITE MÉDIA SECRETORA –	($\chi^2 = 0.4124$, $p = 0.5207$)
RESFRIADOS FREQUENTES –	($\chi^2 = 0.8931$, $p = 0.3446$)
TOSSE CRÔNICA –	($\chi^2 = 1.5998$, $p = 0.2059$)
TOSSE NOTURNA –	($\chi^2 = 0.0081$, $p = 0.9280$)
TOSSE ROUCA –	(T. E. Fisher, $p = 0.4988$)
ESTRIDOR RECORRENTE –	(T. E. Fisher, $p = 1.0000$)
PNEUMONIAS –	($H = 0.1635$, $p = 0.6858$)
INTERNAÇÕES –	($H = 0.4443$, $p = 0.5050$)

PERMANÊNCIA EM CRECHE

A TABELA 40 mostra a distribuição das crianças, nos 4 grupos, quanto a FREQUÊNTAR CRECHE. Não há diferença significativa entre os grupos ($\chi^2 = 2.6335$, $p = 0.4516$), mesmo analisando-os, isoladamente, quanto a atopia e quanto a gravidade do RGE.

TABELA 40 – FREQUÊNCIA A CRECHE nos 4 grupos combinados.

Grupos Creche	A-G	A-NG	NA-G	NA-NG	Total
não	25 80.6	12 70.6	20 90.9	8 80.0	65 81.3
sim	6 19.4	5 29.4	2 9.1	2 20.0	15 18.8
Total	31 38.8	17 21.3	22 27.5	10 12.5	80 100.0

FREQUÊNCIA A CRECHE *versus* OTITE MÉDIA AGUDA RECORRENTE

A análise estatística mostra que há **diferença significativa** entre as 15 crianças que freqüentam creche, e as 65 que não o fazem quanto a OMAR ($\chi^2 = 4.9406$, $p = 0.02623$).

TABELA 41 – FREQUÊNCIA A CRECHE *versus* OMAR

CRECHE OMAR	não	sim	Total
não	38 58.5	4 26.7	42 52.5
sim	27 41.5	11 73.3	38 47.5
Total	65 81.3	15 18.8	80 100.0

FREQUÊNCIA A CRECHE *versus* OTITE MÉDIA SECRETORA

A TABELA 42 apresenta a distribuição de crianças com e sem OMS, quanto a permanecer em creche. A análise estatística mostra **tendência** a depender, pois $\chi^2 = 3.0769$ e $p = 0.0794$, ou seja, rejeita-se a hipótese de que os grupos são iguais com 92.16% de probabilidade de acerto.

TABELA 42 – FREQUÊNCIA A CRECHE *versus* OMS

OMS	CRECHE	não	sim	Total
não		42 64.6	6 40.0	48 60.0
sim		23 35.4	9 60.0	32 40.0
Total		65 81.3	15 18.8	80 100.0

IDADE DO 1o. CHIADO *versus* FREQUENTAR CRECHE – não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas das 15 crianças que freqüentavam creche e das 65 crianças que não o faziam. Em outras palavras, frequentar creche não afetou a IDADE DO 1o. CHIADO (TABELA 43).

TABELA 43 – Kruskal-Wallis para IDADE DO 1o. CHIADO e FREQUÊNCIA A CRECHE.

Creche	N	Rank médio
Não	65	40.8301
Sim	15	39.0667
H = 0.0720		p = 0.7806

Nesta amostra **não** encontramos dependência entre **frequentar creche** e as variáveis relacionadas na TABELA 44.

TABELA 44 – Variáveis que não mostraram dependência com FREQUENTAR CRECHE.

DURAÇÃO DAS CRISES DE CHIADO –	($\chi^2 = 1.4949$, $p = 0.4736$)
FREQUÊNCIA DAS CRISES DE CHIADO –	($\chi^2 = 1.8835$, $p = 0.3899$)
INTENSIDADE DAS CRISES DE CHIADO –	($\chi^2 = 1.4070$, $p = 0.4948$)
IDADE DE CARACTERIZAÇÃO DA SLC –	($H = 0.0087$, $p = 0.9258$)
IDADE AO DIAGNÓSTICO DE RGE –	($H = 1.6673$, $p = 0.1966$)..
IVAS DE REPETIÇÃO –	($\chi^2 = 0.4164$, $p = 0.5187$)
PNEUMONIAS –	($H = 0.3760$, $p = 0.5397$)
ESTRIDOR RECORRENTE –	(T.E. Fisher , $p = 0.9662$)
TOSSE CRÔNICA –	($\chi^2 = 0.1275$, $p = 0.7210$)
TOSSE NOTURNA –	($\chi^2 = 0.5500$, $p = 0.4583$)
TOSSE ROUCA –	(T.E. Fisher , $p = 1.0000$)
DIARRÉIA INTERMITENTE –	(T.E. Fisher , $p = 0.7836$)
INTERNAÇÕES –	($H = 1.4001$, $p = 0.2367$)

.... **

CONCLUSÕES

Nesta amostra, e com a metodologia utilizada, pudemos concluir que:

- QUANTO À CARACTERIZAÇÃO DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

O RGE em crianças com a síndrome do lactente chiador se caracterizou, clinicamente, como RGE OCULTO em 36,2% dos casos. Radiologicamente, classificou-se de grau 3 e/ou 4 em 70,6%, sendo patológico à cintilografia em 71%, e, à ultrassonografia, em 64,8% das crianças. À esofagoscopia, RGE foi causador de esofagite em 63,5%, e à microscopia em 77,5% – com eosinófilos em 61,3% dos casos. O RGE esteve associado a retardo do esvaziamento gástrico em 89% das crianças, determinando aspiração pulmonar, comprovada à cintilografia, em 2,5% delas e foi classificado, segundo nosso critério, como RGE GRAVE em 66,3% dos casos.

- QUANTO À INFLUÊNCIA DO RGE NAS CARACTERÍSTICAS DA SIBILÂNCIA

Demonstrou-se que RGE GRAVE torna mais precoce a idade da 1a. crise de sibilância, assim como a **idade de caracterização da síndrome do lactente chiador**, além de aumentar a **frequência e o tempo de duração das crises de sibilância**.

A GRAVIDADE DO RGE não afetou a intensidade das crises de sibilância.

- QUANTO À INFLUÊNCIA DO RGE NAS OUTRAS CONDIÇÕES MÓRBIDAS DAS CRIANÇAS

RGE GRAVE afetou estatisticamente as seguintes variáveis de morbidade:

- **ruminação, engasgos e anorexia:** foram significativamente mais frequentes entre os portadores de RGE GRAVE (respectivamente $p=0,01$; $p=0,03$ e $p=0,05$).
- **estridor recorrente:** podemos afirmar que está relacionado a RGE GRAVE com 92% de probabilidade de acerto ($p=0,08$).
- **No. de pneumonias:** a frequência de RGE GRAVE é significativamente maior ($p=0,02$) dentre as crianças que apresentaram maior número de pneumonias.
- **internações repetidas:** RGE GRAVE esteve significativamente implicado na ocorrência de mais de uma internação ($p=0,03$).
- **peso:** podemos afirmar, com 92% de probabilidade de acerto, que RGE GRAVE e atopia interferem com o peso, haja vista que crianças não-atópicas com RGE NÃO-GRAVE apresentaram percentis de peso mais elevados que as outras ($p=0,08$).
- **tosse crônica:** desde que em associação com atopia ($p=0,04$).
- **IgM sérica elevada:** dentre essas crianças RGE GRAVE foi mais frequente ($p=0,02$).

- QUANTO AO PAPEL DA ATOPIA (SEGUNDO O ÍNDICE DE AKASAKA MODIFICADO)

- 60% das crianças classificaram-se como atópicas e 40% como não-atópicas.

Estatisticamente dependeram da presença de atopia:

- **resposta a broncodilatador (β_2 -adrenérgico)**
- **tosse crônica e peso:** desde que em associação com RGE-GRAVE.

• QUANTO A INFLUÊNCIA DOS FATORES DE RISCO:

a) ALEITAMENTO MATERNO - influenciou estatisticamente:

- | | |
|--|----------------------|
| - gravidade do RGE | - No. de internações |
| - idade da 1a. crise de sibilância | - No. de pneumonias |
| - intensidade das crises de chiado | - crises de apnéia |
| - otite média aguda recorrente - com correlação negativa | |
| - otite média secretora - com correlação negativa | |

b) FUMO PASSIVO - influenciou estatisticamente:

- idade da 1a. crise de sibilância

c) PERMANÊNCIA EM CRECHE - afetou estatisticamente a ocorrência de:

- otite média aguda de repetição
- otite média secretora.

Fica assim demonstrado que RGE GRAVE é responsável por parcela considerável da morbidade de crianças com a síndrome do lactente chiador, e que influi significativamente nas características da sibilância, antecipando a primeira crise broncoespástica, caracterizando precocemente a síndrome, e aumentando a frequência e a duração das crises. Portanto, nos lactentes chiadores, deve-se iniciar precocemente as recomendações profiláticas afim de minimizar o impacto do RGE GRAVE.

Outrossim, fica evidente o modesto papel da atopia, fato evidenciado por outros autores e próprio dessa faixa etária, ressaltando-se seu efeito sobre a resposta a broncodilatador – que pode ser parâmetro de valia no diagnóstico e manejo terapêutico destes pacientes.

Finalmente, há que ressaltar o papel protetor e significativo do aleitamento materno que afetou estatisticamente variáveis do porte de: gravidade do RGE, intensidade das crises de sibilância, presença de crises de apnéia, número de pneumonias, internações repetidas, além da sabida influência na gênese da constipação intestinal.

Confirmaram-se ainda, neste estudo, os seguintes dados da literatura:

- o efeito do fumo passivo em antecipar o aparecimento da sibilância em lactentes.
- o efeito nocivo da permanência em creches infantis, facilitando a ocorrência de otites recorrentes e evolução para otite secretora.

... ** ...

SUMMARY

The aims of this study were to characterize and then to evaluate the role of gastroesophageal reflux in the clinical picture of infants and small children, atopic and non-atopic, who presented recurrent wheeze. Additionally, we verified the influence of some risk factors to respiratory disease in infancy such as: breastfeeding, passive smoking and staying in daycare centers.

The recurrent wheezy illness of infants and preschool children is known as wheezy or asthmatoïd bronchitis, wheezy baby syndrome, etc. The literature, at last instance, reflects the hesitation of authors to diagnose as **asthma** the wheezing disorders of early childhood – which is proving to be a correct posture, in the face of solid epidemiological evidence from research such as the Tucson Children's Respiratory Study.

We studied prospectively 80 children below the age of three years, who presented the wheezy baby syndrome (WBS) defined as: at least three wheezing attacks or an episode that lasted more than 30 days, which occurred before the age of two. To determine the atopic state of the children, we used the modified AKASAKA score which consists of major criteria: family history of major allergies, high serum IgE level; and minor criteria: age of onset after six months, family history of minor allergies, eosinophilia in the nasal smear, other personal allergic signs, remarkable improvement with bronchodilator nebulization. Infants having two majors or one major and three or more minor criteria were diagnosed as atopic – 60% were atopic (group A) and 40% non-atopic (group NA).

These children also presented gastroesophageal reflux diagnosed before or during the clinical investigation to elucidate the wheezing illness, and proved by two positive tests among the following: upper gastrointestinal series, gastric scintiscanning, abdominal ultrasonography, esophageal endoscopy and biopsy. Reflux was further characterized by gastric emptying isotopic study and aspiration searching by means of barium swallow and pulmonary scintiscan. We created a criterium to classify the severity of gastroesophageal reflux using boolean logic to combine the results of three esophageal function tests, namely barium esophagography, esophagoscopy and esophageal biopsy, previously determined as major, minor or negative. We found 63,3% of severe reflux (group G) and 33,8% of non-severe reflux (group NG).

The sample could then be divided into four combined groups, in relation to atopy and reflux: A-G (31 cases), A-NG (17 cases), NA-G (22 cases) and NA-NG (10 cases).

Children's morbidity was determined by means of a clinical protocol: anamnesis, physical examination, bronchodilator testing and sixteen laboratorial exams, in a total of 48 variables. The variables were statistically analyzed to atopy and reflux, and also to the selected risk factors: duration of breastfeeding, passive smoke and daycare staying.

RESULTS:

• VARIABLES SHOWING STATISTICAL DEPENDENCY FROM SEVERITY OF GER:

- | | | |
|---------------------------------------|---|----------------|
| 1. age of onset of the wheezy illness | 6. pneumonias | 11. anorexia |
| 2. age at the WBS diagnosis | 7. hospitalizations | 12. rumination |
| 3. frequency of the wheezing attacks | 8. choking | 13. serum IgM |
| 4. duration of the wheezing attacks | 9. age of GER diagnosis | 14. weight |
| 5. recurrent stridor | 10. chronic cough (associated to atopy) | |

• VARIABLES SHOWING STATISTICAL DEPENDENCY FROM ATOPY:

1. responsiveness to bronchodilator (β_2 -agonist)
2. chronic cough (associated to severity of GER)

• INVESTIGATION IN RELATION TO RISK FACTORS:

a) **breastfeeding** - statistically affected the following variables:

- | | | |
|---------------------------------------|---------------------------|------------------|
| 1. severity of GER | 4. hospitalizations | 7. pneumonias |
| 2. age of onset of the wheezy illness | 5. recurrent otitis media | 8. apneic spells |
| 3. severity of the wheezing attacks | 6. secretory otitis media | 9. constipation |

b) **passive smoking** - statistically affected:

1. age of onset of the wheezy illness

c) **staying in daycare centers** - affected the variables:

1. recurrent acute otitis media
2. secretory otitis media

In conclusion, severe gastroesophageal reflux is responsible for a considerable part of the morbidity presented by children with wheezy baby syndrome, it is implicated in the early triggering and establishment of the WBS and has significative effect on the frequency and duration of wheezing attacks. Especially, severe GER is implicated in anorexia, rumination and choking spells presented by wheezy infants, impairing the weight gain; furthermore, it is related to higher frequency of chronic cough, recurrent stridor and recurrence of pneumonias, leading to more frequent hospitalizations.

The modest role of atopy became evident, and its influence was very clear in the response to bronchodilator therapy. Finally, among the risk factors analized, breastfeeding showed its importance, affecting variables such as: severity of GER, severity of the wheezing attacks, occurrence of apneic spells, pneumonias and repetitive hospitalizations. besides its known effect on bowel habit.

... ** ...

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÅBERG, N & ENGSTRÖM, I - Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand* 79: 206-211, 1990.

AKASAKA, T - Early diagnosis of wheezing infants - scoring system to predict outcome: bronchial asthma or bronchiolitis? *Acta Paediatr Jpn* 25: 385-92, 1983.

ALHO, OP; LAARA, E; OJA, H - Public health impact of various risk factors for acute otitis media in northern Finland. *Am J Epidemiol* 143: 1149-1156, 1996.

ALLEN, CJ & NEWHOUSE, MT - Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 129: 645-647, 1984.

AMERICAN THORACIC SOCIETY, Committee on diagnostic standards, definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 85: 762, 1962.

ANDZE, GO; BRANDT, ML; St.VIL, D; BENSOUSSAN, AL; BLANCHARD, H - Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: value of pH monitoring. *J Pediatr Surg* 26: 295-300, 1991.

ARANA, J; TOVAR, JA; GARAY, J - Abnormal preoperative and postoperative esophageal peristalsis in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 21: 711-714, 1986.

ARASU, TS; WYLLIE, R; FITZGERALD, JF; FRANKEN, EA; SIDDIQUI, AR; LEHMAN, GA; EIGEN, H; GROSFELD, JL - Gastroesophageal reflux in infants and children - comparative accuracy of diagnostic methods. *J Pediatr* 96: 798-803, 1980.

ARVEDSON, JC; ROGERS, B; BRODSKY, L - Anatomy, embryology and physiology of the upper aero-digestive tract. in: ARVEDSON, JC & BRODSKY, L (eds). *Pediatric Swallowing and Feeding - Assessment and Management*. Singular Publishing Group Inc., San Diego, CA, USA, 1992.

ASHCRAFT, KW; HOLDER, TM; AMOURY, RA - Treatment of gastroesophageal reflux in children by Thal fundoplication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82: 706-712, 1981.

- BABB,RR; NOTARANGELO,J; SMITH,V - Wheezing: a clue to gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 53: 230-233, 1970.
- BAER,M; MÄKI,M; NURMINEN,J; TURJANMAA,V; PUKANDER,J; VESIKARI,T - Esophagitis and findings of long-term esophageal pH recording in children with repeated lower respiratory tract symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5: 187-190, 1986.
- BAIN,WM; HARRINGTON,JW; THOMAS,LE; SCHAEFER,SD - Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 93: 175-179, 1983.
- BALFOUR-LYNN,I - Why do viruses make infants wheeze? *Arch Dis Child* 74: 251-259, 1996.
- BARBERO,GJ - Gastroesophageal reflux and upperway disease. *Otolaryngol Clin North Am* 29: 27-38, 1996.
- BARISH,CF; WU,WC; CASTELL,DO - Respiratory complications of gastroesophageal reflux. (Review). *Arch Intern Med* 145: 1882-1888, 1985.
- BAUER,ML; FIGUEROA-COLON,R; GEORGESON,K; YOUNG,DW - Chronic pulmonary aspiration in children. *South Med J* 86: 789-795, 1993.
- BAUMAN,NM; SANDLER,AD; SMITH,RJH - Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105: 23-32, 1996.
- BEHAR,M - The role of feeding and nutrition in the pathogeny and prevention of diarrhea processes. *Bull Pan Health Org* 9: 1-47, 1975.
- BENDIG,DW; SEILHEIMER,DK; WAGNER,ML; FERRY,GP; HARRISON,GM - Complications of gastro-esophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 100: 536-540, 1982.
- BERDON,WE; MELLINS,RB; LEVY,J - On the following paper by H.D. Fawcett, C.K. Hayden, J.C. Adams and L.E. Swischuk: 'How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration?' *Pediatr Radiol* 18: 309-310, 1988.

- BEREZIN, S; MEDOW, MS; GLASMAN, MS; NEWMAN, LJ - Chest pain of gastrointestinal origin. *Arch Dis Child* 63: 1457-1460, 1989.
- BEREZIN, S; HALATA, MS; NEWMAN, LJ; GLASSMAN, MS; MEDOW, MS - Esophageal manometry in children with esophagitis. *Am J Gastroenterol* 88: 680-682, 1993.
- BERQUIST, WE; RACHELEFSKY, GS; KADDEN, M; SIEGEL, SC; KATZ, RM; FONKALSUD, EW; AMENT, ME - Gastroesophageal reflux-associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children. *Pediatrics* 68: 29-35, 1981.
- BEZERRA, VMD - *Análise de fatores de risco intrínsecos e extrínsecos na síndrome do bebê chiador*. Dissertação de Mestrado. UNICAMP, Campinas, 1989.
- BISGAARD, H; DALGAARD, P & NYBOE, J - Risk factors for wheezing during infancy: a study of 5953 infants. *Acta Paediatr Scand* 76: 719-26, 1987.
- BLACK, DD; HAGGITT, RC; ORENSTEIN, SR; WHITINGTON, PF - Esophagitis in infants. Morphometric-histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 98: 1408-1414, 1990.
- BLAIR, H - Natural history of wheezing in childhood. *J Royal Soc Med* 72: 42-48, 1979.
- BOIX-OCHOA, J - The physiologic approach to the management of gastro-esophageal reflux. *J Pediatr Surg* 12: 1032-1039, 1986.
- BOOLE, G- *The mathematical analysis of logic*. Cambridge: Macmillan, 1847. Re-impressão: NY Philosophical Library, 1948.
- BOONYAPRAPA, S; ALDERSON, PO; GARFINKEL, DJ; CHIPPS, BE; WAGNER, HN JR. - Detection of aspiration in infants and children with respiratory disease: concise communication. *J Nucl Med* 21: 314-318, 1980.
- BOOTH, IW - Silent gastroesophageal reflux: how much do we miss ? *Arch Dis Child* 67: 1325-1327, 1992.

- BOYLE, JT; TUCHMAN, DN; ALTSCHULER, SM; NIXON, TE; PACK, AI; COHEN, S - Mechanisms for the association of gastroesophageal reflux and bronchospasm. **Am Rev Respir Dis** 131 (Suppl): S16- S20, 1985.
- BOYLE, JT - Gastroesophageal reflux in the pediatric patient. **Gastroenterol Clin North Am** 18: 315-337, 1989.
- BRASHER, GW - Clinical aspects of infantile asthma. **Ann Allergy** 35: 216-20, 1975.
- BRAY, GW - Recent advances in the treatment of asthma and hay fever. **Practitioner** 34: 368-379, 1934.
- BRAY, PF; HERBST, JJ; JOHNSON, DG; BOOK, LS; ZITER, FA; CONDON, VR - Childhood gastro-esophageal reflux: neurologic and psychiatric syndromes mimicked. **JAMA** 237: 1342-1345, 1977.
- BROADBENT, JB & SAMPSON, H - Food hypersensitivity and atopic dermatitis. **Pediatr Clin North Am** 35: 1115- 1130, 1988.
- BRODSKY, L & VOLK, M - The airway and swallowing. In: ARVEDSON, JC & BRODSKY, L - **Pediatric Swallowing and Feeding - Assessment and Management**. Singular Publishing Group Inc., San Diego, CA, USA, 1993.
- BROSTOFF, J; SCADDING, GK; MALE, D; ROITT, IM- **Clinical Immunology**. Gower Medical Publishing. London-New York, 1991.
- BUCHIN, PJ - Swallowing disorders. **Otolaryngol Clin North Am** 21: 663-676, 1988.
- BUSINCO, L; FREDIANI, T; LUCARELLI, S; FINOCCHI, M; PUDDU, M; BUSINCO, E - A prospective study of wheezing infants: clinical and immunological results. **Ann Allergy** 43: 120-2, 1979.
- BUSTORFF-SILVA, JM - Efeito da gastrofunduplicatura pela técnica de Nissen, no esvaziamento gástrico de líquidos, em ratos. Tese de Doutorado. FCM-UNICAMP, 1992.

- BUTS, JP; BARUDI, C; MOULIN, D; CLAUS, D; CORNU, G; OTTE, JB - Prevalence and treatment of silent gastroesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. **Eur J Pediatr** 145: 396-400, 1986.
- BYRNE, WJ - Reflux and related phenomena. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 8: 283-285, 1989.
- CAMARGO, MMA; PORTO, MHO; CARNEIRO-SAMPAIO, MMS - Quadros asmatiformes em lactentes: avaliação do diagnóstico diferencial através do estudo prospectivo de 30 casos. **J Pediatria** 61: 243-51, 1986.
- CANNON, RA; SWANSON, ML; COX, KL; DeVRIES, PA - Delayed gastric emptying in children with gastroesophageal reflux. **Clin Res** 29: 112A, 1981.
- CARLSEN, KH; ORSTAVIK, I; LEEGAARD, J; HOEG, H - Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. **Arch Dis Child** 59: 310-15, 1984.
- CARNEIRO-SAMPAIO, MMS- Imunodeficiências. *In*: ROZOV, T & CARVALHO, CRR **Doenças Pulmonares em Pediatria**. Harper & Row do Brasil Ltda. São Paulo, S.P. 1987, pp. 258-274.
- CARRÉ, IJ - The natural history of the thoracic stomach (hiatus hernia) in children. **Arch Dis Child** 34: 344-353, 1959.
- CARRÉ, IJ - Pulmonary infections in children with a partial thoracic stomach. **Arch Dis Child** 35: 481, 1960.
- CARRÉ, IJ - Clinical significance of gastroesophageal reflux. **Arch Dis Child** 59: 911-12. 1984.
- CARROCIO, A; IACONO, G; LI VOTI, G; MONTALTO, G; CAVATAIO, F; TULONE, V; LORELLO, D; KAZMIERKA, I; ACIERNO, C; NOTARBARTOLO, A - Gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux: ultrasound evaluation before and after cisapride administration. **Scand J Gastroenterol** 27: 799-804, 1992.

- CASAR, C; DIAZ, A; CERUTI, E; DANUS, O; VILDOSOLA, C - Bronquitis obstrutiva recidivante del lactante. **Bol Med Hosp Infant (Mexico)** 36 (4): 653-663, 1979.
- CATTO-SMITH, AG; MACHIDA, H; BUTZNER, JD; GALL, DG; SCOTT, RB - The role of gastroesophageal reflux in pediatric dysphagia. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 12: 159-163, 1991.
- CAULFIELD, ME; WYLLIE, R; FIROR, HV; MICHENER, W - Dumping syndrome in children. **J Pediatr** 110: 212-215, 1987.
- CHEN, PH; CHANG, MH; HSU, SC - Gastroesophageal reflux in children with chronic recurrent bronchopulmonary infection. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 13: 16-22, 1991.
- CHONE, CT & GOMES, CC - Doença do refluxo gastroesofágico em otorrinolaringologia. **Rev Bras Otorrinolaringol** 61: 298-312, 1995.
- CHRISTIE, DL; O'GRADY, LR; MACK, DV - Incompetent lower esophageal sfincter and gastroesophageal reflux in recurrent acute pulmonary disease of infancy and childhood. **J Pediatr** 93: 23-27, 1978.
- CLARKE, JR; REESE, A; SILVERMAN, M - Bronchial responsiveness and lung function in infants with lower respiratory tract illness over the first six months of life. **Arch Dis Child** 67: 1454-1458, 1992.
- CLEMENCON, GH & OSTERMAN, PD - Hiatal hernia in bronchial asthma: the importance of concomitant pulmonary emphysema. **Gastroenterologia (Basel)** 95: 110, 1961.
- CLOUTIER, MM & LOUGHLIN, GM - Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. **Pediatrics** 67: 6-12, 1981.
- COGSWELL, JJ - The wheezy child. **Practitioner** 217: 371-6, 1976.
- COGSWELL, JJ; MITCHELL, EB; ALEXANDER, T - Parental smoking, breastfeeding and respiratory infection in development of allergic disease. **Arch Dis Child** 62: 338-344, 1987.

- COLLET,JP; DUCRUET,T; FLORET,D; COGAN-COLLET,J; HONNEGER,D;
BOISSEL,JP - Daycare attendance and risk of first infectious disease. **Eur J
Pediatr** 150: 214-216, 1991.
- COLLINS,KA; GEISINGER,KR; WAGNER,PH; BLACKBURN,KS; WASHBURN,
LK; BLOCK,SM - The cytologic evaluation of lipid-laden alveolar macrophages
as an indicator of aspiration pneumonia in young children. **Arch Pathol Lab
Med** 119: 229-231, 1995.
- COLOMBO,JL; HALLBERG,TK; SAMMUT,PH - Time course of lipid-laden
pulmonary macrophages with acute and recurrent milk aspiration in rabbits.
Pediatr Pulmonol 12: 95-98, 1992.
- CONTENCIM,P & NARCY,P - Gastropharyngeal reflux in infants and children. A
pharyngeal pH monitoring study. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 118: 1028-
1030, 1992.
- CONTENCIM,P; VIALA,P; NARCY,P - Nasopharyngeal pH monitoring in infants
and children with rhinopharyngitis. **Int J Pediatr Otorhinolaringol** 22: 249-56,
1991.
- CORNE,JM & HOLGATE,ST - Mechanisms of induced exacerbations of asthma.
Thorax 52: 380-389, 1997.
- CORWIN,RW & IRWIN,RS - The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of
aspiration in parenchymal lung disease. **Am Rev Respir Dis** 132: 576-581, 1985.
- COULTAS,DB & SAMET,JM - Epidemiology and natural history of childhood
asthma. In: TINKELMAN,DG; & NASPITZ,CK - **Childhood Asthma.
Pathophysiology and Treatment**. 2nd. ed. Marcel Dekker, New York, 1993.
- CRAUSAZ,FM & FAVEZ,G - Aspiration of food particles into lungs of patients with
gastroesophageal reflux and chronic bronchial disease. **Chest** 93: 376-378, 1988.
- CUCCHIARA,S; SANTAMARIA,F; MINELLA,R; ALFIERI,E; SCOPPA,A;
CALABRESE,F; FRANCO,MT; REA,B; SALVIA,G - Simultaneous prolonged
recordings of proximal/distal esophageal pH in children with gastroesophageal
reflux disease and respiratory symptoms. **Am J Gastroenterol** 90: 1791-96, 1995.

- CUCCHIARA, S; STAIANO, A; DILORENZO, C; D'AMBROSIO, R; PRATO, M; ANDREOTTI, MR; DE FILIPPO, P; AURICCHIO, S - Esophageal motor abnormalities in children with gastroesophageal reflux and peptic esophagitis. *J Pediatr* 108: 907-910, 1986.
- CUCCHIARA, S; BORTOLOTTI, M; COLOMBO, C; BOCCIERI, A; DE STEFANO, M; VITIELLO, G; PAGANO, A; RONCHI, A; AURICCHIO, S - Abnormalities of gastrointestinal motility in children with non-ulcer dyspepsia and in children with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 36: 1066-1073, 1991a.
- CUCCHIARA, S; SANTAMARIA, F; ANDREOTTI, MR; MINELLA, R; ERCOLINI, P; OGGERO, V; DE RITIS, G - Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 66: 617-622, 1991b.
- CURCI, M & DIBBINS, A - Gastroesophageal reflux in children: an underrated disease. *Am J Surg* 143: 413-416, 1982
- DAB, I & MALFROOT, A - Gastroesophageal Reflux: a primary defect in Cystic Fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 23 (Suppl.): 125-131, 1988.
- DAHMS, BB & ROTHSTEIN, FC - Barret's esophagus in children: a consequence of chronic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 80: 318- 323, 1984.
- DANTAS, VM - Hiperreatividade brônquica de "bebês chiadores" avaliada na idade pré-escolar. Tese de Doutorado, UNICAMP, Campinas, 1992.
- DANUS, O; CASAR, C; LARRAIN, A; POPE, CE II - Esophageal reflux: an unrecognized cause of recurrent obstructive bronchitis in children. *J Pediatr* 89: 220-224, 1976.
- DARLING, DB; McCAULEY, RGK; LEONIDAS, JC; SCHARTZ, AM - Gastroesophageal reflux in infants and children: correlation of radiological severity and pulmonary pathology. *Radiology* 127: 735-741, 1978.
- DAVIS, RS; LARSEN, GL; GRUNSTEIN, MM - Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. *J Allergy Clin Immunol* 72: 393-398, 1983.

- DEDINSKY, GK; VANE, DW; BLACK, T; TURNER, MK; WEST, KW; GROSFELD, JL
- Complications and reoperation after Nissen fundoplication in childhood. *Am J Surg* 153: 177-183, 1987.
- DELLERT, SF; HYAMS, JS; TREEM, WR; GEERTSMA, MA - Feeding resistance and gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17: 66-71, 1993.
- DeMEESTER, TR; BONAVINA, L; IASCONE, C; COURTNEY, JV; SKINNER, DB - Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux: a prospective clinical study and results of surgical therapy. *Ann Surg* 211: 337-345, 1990.
- DESCHNER, KW & BENJAMIN, SB - Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 84: 1-5, 1989.
- DEWEY, KG; HEINIG, MJ; NOMMSEN-RIVERS, LA - Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr* 126: 696-702, 1995.
- DONNELLY, RJ; BERRISFORD, RG; JACK, CIA; TRAN, JA; EVANS, CC - Simultaneous tracheal and esophageal pH monitoring: investigating reflux-associated asthma. *Ann Thorac Surg* 56: 1029-1034, 1993.
- DUCOLONÉ, A; VANDEVENNE, A; JOUIN, H; GROB, JC; COUMAROS, D; MEYER, C; BURGHARD, G; METHLIN, G; HOLLENDER, L - Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 135: 327-332, 1987.
- ECKARDT, V - Does healing of esphagitis improve esophageal motor function? *Dig Dis Sci* 33: 161-165, 1988.
- EDITORIAL: Reflux and respiratory symptoms. - *Lancet*, August, 4: 282-283, 1990.
- EID, NS; SHEPHERD, RW; THOMSON, MA - Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in infants. *Pediatr Pulmonol* 18: 39-44, 1994.
- EIZAGUIRRE, I & TOVAR, JA - Predicting preoperatively the outcome of respiratory symptoms of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 27: 848-851, 1992.

EKSTRÖM, T & TIBBLING, L - Gastroesophageal reflux and nocturnal asthma.
Eur Respir J 1: 636-638, 1988

EKSTRÖM, T & TIBBLING, L - Esophageal acid perfusion, airway function, and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity. **Chest** 96: 995-998, 1989 a.

EKSTRÖM, TKA & TIBBLING, LIE - Can mild bronchospasm reduce gastro-esophageal reflux? **Am Rev Respir Dis** 139: 52-55, 1989 b.

EKSTRÖM, TKA; LINDGREN, BR; TIBBLING, LIE - Effects of treatment on patients with asthma and a history of gastroesophageal reflux: a double blind cross-over trial. **Thorax** 44: 19-23, 1989.

EULER, AR; BYRNE, WJ; AMENT, ME; FONKALSRUD, EW; STROBEL, CT; SIEGEL, SC; KATZ, RM; RACHELEFSKY, GS - Recurrent pulmonary disease in children: A complication of gastroesophageal reflux. **Pediatrics** 63: 47-51, 1979.

FAN, LL - Evaluation and therapy of chronic interstitial pneumonitis in children. **Current Opinion in Pediatrics** 6: 248-254, 1994.

FARREL, MK; WOLSKE, S; BROKER, D - Is surgery required for the infant with gastro-esophageal reflux and apnea? A prospective study. **Pediatr Res** 17: 187-A, 1983.

FAWCETT, HD; HAYDEN, CK; ADAMS, JC; SWISCHUK, LE - How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration? **Pediatr Radiol** 18: 311-313, 1988.

FENERICH, VMG; GRUMACH, AS; MIZUTANI, LT; HASEGAWA, NM; SAMPAIO, PL; CARNEIRO-SAMPAIO, MMS - Abordagem da criança com infecções recorrentes das vias aéreas superiores. **J Pediatría** 64: 275-282, 1988.

FERREIRA, C; LOHOUÈS, MJ; BENSOUSSAN, A; YAZBECK, S; BROCHU, P; ROY, CC - Prolonged pH monitoring is of limited usefulness for gastroesophageal reflux. **Am J Dis Child** 147: 662-664, 1993.

- FISHER,RS; MALMUD,LS; ROBERTS,GS; LOBIS,IF - Gastroesophageal scintiscanning to detect and quantitate gastroesophageal reflux. **Gastroenterology** 70: 301-308, 1976.
- FISHER,SE; PAINTER,M; MILMOE,G - Swallowing disorders in infancy. **Pediatr Clin North Am** 28: 845-953, 1981.
- FOGLIA,RP; FONKALSRUD,EW; AMENT,ME; BYRNE,WJ; BERQUIST,W; SIEGEL,SC; KATZ,RM; RACHELEFSKY,GS - Gastroesophageal fundoplication for the management of chronic pulmonary disease in children. **Am J Surg** 140: 72-79, 1980.
- FONKALSRUD,EW; BERQUIST,W; VARGAS,J; AMENT,ME; FOGLIA,RP - Surgical treatment of the gastroesophageal reflux syndrome in infants and children. **Am J Surg** 154: 11-18, 1987.
- FOSTER,AC; VOYLES,JB & MURPHY,SA - Twenty-four-hour pH monitoring in children with cystic fibrosis: association of chest physical therapy to gastroesophageal reflux. **Pediatr Res** 17: 118A, 1983.
- FOUCARD,T; BERG,T; JOHANSON,SGO; WAHREN,B - Virus serology and serum IgE levels in children with asthmatoïd bronchitis. **Acta Paediatr Scand** 60: 621-29, 1971.
- FOUCARD, T - A follow-up study of children with asthmatoïd bronchitis. **Acta Paediatr Scand** 62: 633-644, 1973.
- FOUCARD, T - The wheezy child. **Acta Paediatr Scand** 74: 172-178, 1985.
- FOUCARD,T & SJÖBERG,O - A prospective 12-year follow up study of children with wheezy bronchitis. **Acta Paediatr Scand** 73: 577-83, 1984.
- FRATES JR, RC - Diagnóstico diferencial de sibilos na criança. In: GERSHWIN, ME - **Asma Brônquica: Diagnóstico e tratamento**. Livraria Roca Ltda. São Paulo, Brasil, 1984.
- FREEMAN, GL & TODD, RA - The role of allergy in viral respiratory tract infections. **Am J Dis Child** 104: 330, 1962.

- FRIEDLAND,GW; YAMATE,M; MARINKOVICH,VA - Hiatal hernia and chronic unremitting asthma. *Pediatr Radiol* 1: 156, 1973.
- GELLER-BERNSTEIN,G; KENETT,R; WEISGLASS,L; TSUR,S; LAHAV,M; LEVIN,S - Atopic babies with wheezy bronchitis. *Allergy* 42: 85-91.
- GIRARDI,GB; LAGOS,AQ; PACHECO,JZ; LABBE,AA - Asma bronquica en el niño menor de dos años. *Bol Med Hosp Infant (Mexico)* 36(4): 679-686, 1979.
- GLUCK,M & POPE,CE - Chronic hiccups and gastroesophageal disease: the acid perfusion test as a provocative manoeuver. *Ann Intern Med* 105: 219-20, 1986.
- GOLDMAN,H & ANTONIOLI,DA - Mucosal biopsy of the esophagus, stomach and proximal duodenum. *Human Pathol* 13: 423-448, 1982.
- GOLDMAN,JM & BENNET,JR - Gastro-oesophageal reflux and asthma: a common association, but of what clinical importance? *Gut* 31: 1-3, 1990.
- GOLDSTEIN,JL; SCHLESINGER,PK; MOZWECZ,HL & LAYDEN,TJ - Esophageal mucosal resistance: a factor in esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 19: 565-586, 1990.
- GOMES,H & LALLEMAND,Ph - Infant apnea and gastroesophageal reflux. *Pediatr Radiol* 22: 8-11, 1992.
- GOMES,H & MENANTEAU,B - Gastroesophageal reflux: comparative study between sonography and pH monitoring. *Pediatr Radiol* 21: 168-174, 1991.
- GONSALEZ,SL - Refluxo gastroesofágico em crianças com asma brônquica e em "bebês chiadores". Dissertação de Mestrado. Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1991.
- GOODALL,RJR; EARIS,JE; COOPER,DN; BERNSTEIN,A TEMPLE,JG - Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax* 36: 116-121, 1981.

- GUIRAU,LMB; SOLÉ,D; NASPITZ,CK - Avaliação da hiper-reatividade brônquica inespecífica em crianças com idade inferior a 24 meses. *J Pediatría (Rio J)* 73: 37-42, 1997.
- GUSTAFSSON,PM; KJELLMAN,N-IM; TIBBLING,L - Oesophageal function and symptoms in moderate and severe asthma. *Acta Paediatr Scand* 75: 729-736, 1986.
- GUSTAFSSON,PM; KJELLMAN,N-IM; TIBBLING,L - Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal oesophagus. *Arch Dis Child* 65: 1255-1258, 1990.
- HALONEN,M; STERN,D; TAUSSIG,LM; WRIGHT,A; RAY,CG; MARTINEZ,FD - The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illness and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis* 146: 866-70, 1992.
- HALONEN,M; STERN,D; HOLBERG,C; TAUSSIG,LM; RAY,CG; WRIGHT,A; MARTINEZ,FD - The changing relationship of lower respiratory illness incidence in the first three years of life to umbilical serum IgE levels. *Am Rev Respir Dis* 147 (Suppl): A15, 1993.
- HALPERN,LM; JOLLEY,SG; TUNELL,WP; JOHNSON,DJ; STERLING,CE - The mean duration of gastroesophageal reflux during sleep as an indicator of respiratory symptoms from gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Surg* 26: 686-690, 1991.
- HAMPTON,FJ; MacFADYEN,UM; BEARDSMORE,CS; SIMPSOM,H - Gastro-oesophageal reflux and respiratory function in infants with respiratory symptoms. *Arch Dis Child* 66: 848-853, 1991.
- HANSON,DG; KAMEL,PL; KAHRILAS,PJ - Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104: 550-555, 1995.
- 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* 100: 395-405, 1996.

- HARDY,KA; SCHDLOW,DV; ZAERI,N - Obliterative bronchiolitis in children. **Chest** 93: 460-466, 1988.
- HARNSBERGER,JK; COREY,JJ; JOHNSON,DG; HERBST,JJ - Long-term follow-up of surgery for gastroesophageal reflux in infants and children. **J Pediatr** 102: 505-508, 1983.
- HENRY,MACA; PAULINO,AC; MACHADO,JLM; MOREIRA,FL; MIRANDA,AF; MAFFEL,HVL; LUCCHIARI,PH - Avaliação do pH esofágico durante 24 horas e seu emprego no diagnóstico do refluxo gastroesofágico em crianças. **J Pediatría** 66: 166-170, 1990.
- HERANI,MLG - Normas para a apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1990.
- HERBST,JJ; JOHNSON,DG; OLIVEROS,MA - Gastroesophageal reflux with protein-losing enteropathy and finger clubbing. **Am J Dis Child** 130: 1256, 1976.
- HERBST,JJ; BOOK,LS; BRAY,PF - Gastroesophageal reflux in near-miss sudden infant death syndrome. **J Pediatr** 92: 73-75, 1978.
- HERBST,JJ; MINTON,SD; BOOK,LS - Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. **J Pediatr** 95: 763-768, 1979.
- HERBST,JJ & MEYERS, WF - Gastroesophageal reflux in children. **Year Book Med**, 159-186, 1981.
- HERBST,JJ - Gastroesophageal reflux and pulmonary disease. **Pediatrics** 68: 132-134, 1981.
- HERVE,P; DENJEAN,A; JIAN,R; SIMONNEAU,G; DUROUX,P - Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. **Am Rev Respir Dis** 134: 986-989, 1986.
- HILL,LD; AYE,RW; RAMEL,S - Antireflux surgery: a surgeon's look. **Gastroenterol Clin North Am** 19: 645-776, 1990.

- HILLEMEIER,AC; LANGE,R; McCALLUM,R; SEASHORE,J; GRYBOSKI,J - Delayed gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux. **J Pediatr** 98: 190-193, 1981.
- HILLEMEIER,AC; GRILL,BB; McCALLUM,RM; GRYBOSKI,J - Esophageal and gastric motor abnormalities in gastroesophageal reflux during infancy. **Gastroenterology** 84: 741- 746, 1983.
- HOLINGER,LD; SANDERS,AD - Chronic cough in infants: an update. **Laryngoscope** 101: 595-605, 1991.
- HOLLOWAY,RH & DENT,J - Pathophysiology of gastroesophageal reflux. **Gastroenterol Clin North Am** 19: 517-535, 1990.
- HOPPER,AO; KWONG,LK; STEVENSON,DS - Detection of gastric contents in tracheal fluid of infants by lactose assay. **J Pediatr** 102: 415-418, 1983.
- HOYOUX,CI; FORGET,P; LAMBRECHETS,L; GEUBELLE,F - Chronic pulmonary disease and gastroesophageal reflux in children. **Pediatr Pulmonol** 1: 149-153, 1985.
- HUGHES,DM; SPIER,S; RIVLIN,J; LEVISON,H - Gastroesophageal reflux during sleep in asthmatic patients. **J Pediatr** 102: 666-672, 1983.
- HUXLEY,EJ; VIROSLAV,J; GRAY,WR; PIERCE,AK - Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. **Am J Med** 64: 564-568, 1978.
- HYAMS,JS; RICCI JR,A; LEICHTNER,AM - Clinical and laboratory correlates of esophagitis in young children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 7: 52-56, 1988.
- ING,AJ; NGU,MC; BRESLIN,ABX - Chronic persistent cough and gastroesophageal reflux. **Thorax** 46: 479-483, 1991.
- IRWIN,RS; ZAWACKI,JK; CURLEY,FJ; FRENCH,CL; HOFFMAN,PJ - Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. **Am Rev Respir Dis** 140: 1294-1300, 1989.

- IRWIN,RS; CURLEY,FJ; FRENCH,CL - Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 141: 640-647, 1990.
- ISMAIL-BEIGI,F; HORTON,PF; POPE,CE II - Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 58: 163-74, 1970.
- IVERSON,LIG; MAY,IA; SAMSON,PC - Pulmonary complications in benign esophageal disease. *Am J Surg* 126: 223-228, 1973.
- JACK,CIA; WALSHAW,MJ; TRAN,J; HIND,CRK; EVANS,CC - Twenty-four-hour tracheal pH monitoring - a simple and non-hazardous investigation. *Respir Med* 88: 441-444, 1994.
- JOLLEY,SG; HERBST,JJ; JOHNSON,DG; BOOK,LS; MATLAK,ME; CONDON,VR - Patterns of postcibal gastroesophageal reflux in symptomatic infants. *Am J Surg* 138: 946-950, 1979.
- JOLLEY,SG; HERBST,JJ; JOHNSON,DG; MATLAK,ME - Surgery in children with gastroesophageal reflux and respiratory symptoms. *J Pediatr* 96: 194 -198, 1980.
- JOLLEY,SG; LEONARD,JC; TUNELL,WP - Gastric emptying in children with gastroesophageal reflux. I) An estimate of effective gastric emptying. *J Pediatr Surg* 22: 923-926, 1987a.
- JOLLEY,SG; TUNELL,WP; LEONARD,JC; HOELZER,DJ; SMITH,EI - Gastric emptying in children with gastroesophageal reflux. II) Relationship to retching symptoms following antireflux surgery. *J Pediatr Surg* 22: 927-930, 1987b.
- JOLLEY,SG; TUNELL,P; JOHNSON,DG; STERLING,C.E. - The risk of sudden infant death from gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 26: 691-696, 1991.
- KAHRILAS,PJ - Esophageal motor activity and acid clearance. *Gastroenterol Clin North Am* 19: 537-550, 1990.
- KALINER,M; SHELHAMER,JH; DAVIS,PB; SMITH,LJ; VENTER,JC - Autonomic nervous system abnormalities and allergy. *Ann Intern Med* 96: 349-357, 1982.

- KAMBIC,V; RADSEL,Z - Acid posterior laryngitis. Aetiology, diagnosis and treatment. *J Laryngol Otol* 98: 1237-1240, 1984.
- KATZ,PO; KNUFF,TE; BENJAMIN,SB; CASTELL,DO - Abnormal esophageal pressures in reflux esophagitis: cause or effect? *Am J Gastroenterol* 81: 744-746, 1986.
- KAWAKAMLE,E; FAGUNDES NETO,U; WEHBA,J; COSTA,SB; LEDERMAN,H; WAGNER,J; FLOHR,B - Refluxo gastroesofágico na infância: avaliação de diferentes métodos diagnósticos. *J Pediatría* 60 (4): 157-163, 1986.
- KENNEDY,JH - Silent gastroesophageal reflux: an important but little known cause of pulmonary complications. *Dis Chest* 42: 42-45, 1962.
- KJELLEN,G; TIBBLING,L; WRANE,B - Bronchial obstruction after esophageal acid infusion in asthmatics. *Clin Physiol* 1: 285-292, 1981.
- KINSBORNE,M - Hiatus hernia with contortions of the neck. *Lancet* 1: 1058, 1964.
- KNOBLICH,R - Pulmonary granulomatosis caused by vegetable particles. *Am Rev Respir Dis* 99: 380-389, 1969.
- KIRSCH,C & SANDERS,A - Aspiration pneumonia: medical management. *Otolaryngol Clin North Am* 21: 677-689, 1988.
- KOBAYASHI,S. & KASSUGAI,T. - Endoscopic and biopsy criteria for the diagnosis of esophagitis with a fiberoptic esophagoscope. *Dig Dis* 19: 345-352, 1974.
- KOUFMAN,JA - The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 101: 1-77, 1991.
- KUBO,S; FUNABASHI,S; UEHARA,S; TOBA,T; MURAMATSU,Y; SANADA,K - Clinical aspects of "asthmatic bronchitis" and chronic bronchitis in infants and children. *J Asthma Res* 15 : 99-132, 1978.

- LANGMAN,J – *Embriologia Médica*. 2a. ed. Atheneu Editora. S.Paulo, pp. 262, 1970.
- LARRAIN,A; CARRASCO,E; GALLEGUILLOS,F; SEPULVEDA,R; POPE II,CE -
Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with
gastroesophageal reflux. *Chest* **99**: 1330-1335, 1991.
- LILLY,JR & RANDOLPH,JG - Hiatal hernia and gastroesophageal reflux in infants
and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* **55**: 42-53, 1968.
- LIN,CH; TOLIA,V; KUHNS,LR; DUBOIS,R - Role of gastric emptying in infants with
complicated gastroesophageal reflux. *Pediatr Res* **25** (4): 118, 1989.
- LI VOTI,G; TULONE,V; BRUNO,R; CATALIOTTI,F; IACONO,G; CAVATAIO,F;
BALSAMO,V - Ultrasonography and gastric emptying: evaluation in infants
with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **14**: 397-399, 1992.
- LOBE,TE; SCHROPP,P; LUNSFORD,K - Laparoscopic Nissen fundoplication in
children. *J Pediatr Surg* **28**: 358-361, 1993.
- LODI,U; HARDING,SM; COGHLAN,C; GUZZO,MR; WALKER,LH - Autonomic
regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* **111**: 65-70, 1997.
- LOTUFO,JP; ROZOV,T; CARDIERI,JM; NAKAIE,CMA; GUIMARÃES,BR -
Estudo retrospectivo de refluxo gastroesofágico e/ou incoordenação motora de
faringe e suas complicações. *Pediatria (S. Paulo)* **7**: 198-206, 1985.
- MACFADYEN,UM; HENDRY,GMA; SIMPSON,H - Gastro-oesophageal reflux in
near-miss sudden infant death syndrome or suspected recurrent aspiration.
Arch Dis Child **58**: 87-91, 1983.
- MAHONY,MJ; MIGLIAVACCA,M; SPITZ,L; MILLA,PJ - Motor disorders of the
oesophagus in gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* **63**: 1333-1338, 1988.
- MAISELS,MJ; BALANTINE,TVN, KARL,SR - The effect of Nissen fundoplication
on infants with chronic lung disease. *Pediatr Res* **19**: 365A, 1985.

- MALFROOT,A; VANDENPLAS,Y; VERLINDEN,M; PIEPSZ,A; DAB,I - Gastroesophageal reflux and unexplained chronic respiratory disease in infants and children. *Pediatr Pulmonol* 3: 208-213, 1987.
- MALTHANER,RA; NEWMAN,KD; PARRY,R; DUFFY,LF; RANDOLPH,JG - Alkaline gastroesophageal reflux in infants and children. *J Pediatr Surg* 26: 986-991, 1991.
- MANDEL,H; TIROSH,E; BERANT,M - Sandifer syndrome reconsidered. *Acta Paediatr Scand* 78: 797-799, 1989.
- MANSFIELD,LE & STEIN,MR - Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 41: 224-226, 1978.
- MANSFIELD, L.E. - Gastroesophageal reflux and respiratory disorders: a review. *Ann Allergy* 62: 158-163, 1989.
- MANSFIELD,LE - Associations and interactions between the esophagus and the lower respiratory tract. *Pediatr Pulmonol*, suppl 11: 53-54, 1995.
- MARTIN,ME; GRUNSTEIN,MM; LARSEN,GL - The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. *Ann Allergy* 49: 318-322, 1982.
- MARTINEZ,FD - Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 49: 1189-1191, 1994.
- MARTINEZ,FD; MORGAN,WJ; HOLBERG,CJ; TAUSSIG,LM - Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 319: 1112-7, 1988.
- MARTINEZ,FD; WRIGHT,AL; TAUSSIG,LM; HOLBERG,CJ; HALONEN,M; MORGAN,WJ and the GROUP HEALTH MEDICAL ASSOCIATES - Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 332: 133-138, 1995.
- MARTINS FILHO,J - **Aleitamento materno**. Tese de Livre Docência. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, 1977.

- MARTINS FILHO,J - Aleitamento materno e desnutrição proteico-calórica. In: NÓBREGA,FJ - **Desnutrição: intra-uterina e pós-natal**. 1a. edição. Panamed Editorial, São Paulo, 1981, pp. 515-523, 1981.
- MARTINS FILHO,J - **Como e porque amamentar**. Editora Sarvier, São Paulo, 1984.
- MATTIMORE,JM - Differentiating the cause of wheezing in infants. **Postgrad Med** 59: 116-122, 1976.
- MAYS,ED; DUBOIS,JJ; HAMILTON,GB - Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration: a study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. **Chest** 69: 512-515, 1976.
- McCALLUM,RW - Gastric emptying in gastroesophageal reflux and the therapeutic role of prokinetic agents. **Gastroenterol Clin North Am** 19: 551-64, 1990.
- McCAULEY,RGR; DARLING,DB; LEONIDAS,JC; SCHWARTZ,AM - Gastroesophageal reflux in children: a useful classification and reliable physiologic technic for its demonstration. **Am J Roentgenol** 130: 47-50, 1978.
- McCONNOCHIE,KM; ROGHMANN,KJ; KLEIN,SJ; McINERY,TK; McWHINNEY; MILLER,RL; NAZARIAN,LF - Bronchiolitis as a possible cause of wheezing in childhood: new evidence. **Pediatrics** 74: 1-10, 1984.
- McVEAGH,P; HOUMAN-GILES,R; KEMP,A - Pulmonary aspiration studied by radionuclide milk scanning and barium swallow roentgenography. **Am J Dis Child** 141, 917-921, 1987.
- MENDELSON,M - New concepts in dysphagia. **J Otolaryngol** 22 (Suppl 1): 2-24, 1993.
- MENON,AP; SCHEFFT,GL; THACH,BT - Apnea associated with regurgitation in infants. **J Pediatr** 106: 625-629, 1985.
- MEYER,S; DECKELDAUM,RJ; LAX,E; SCHILLER,M - Infant dumping syndrome after gastro-oesophageal reflux surgery. **J Pediatr Surg** 69: 768-772, 1981.

- MEYERS,W; ROBERTS,CC; JOHNSON,DG; HERBST,JJ - Value of tests for evaluation of gastroesophageal reflux in children. **J Pediatr Surg** 20: 515-20, 1985.
- MITTAL,RK - Current concepts of the antireflux barrier. **Gastroenterol Clin North Am** 19: 501-16, 1990.
- MOK,JYQ & SIMPSON,H - Symptoms, atopy, and bronchial reactivity after lower respiratory infection in infancy. **Arch Dis Child** 59: 299-305, 1984.
- MOK,JYK & LEVISON,H - The wheezing infant. In: TINKELMAN,DG; FALLIERS,CJ & NASPITZ,CK - **Childhood Asthma. Pathophysiology and Treatment**. Marcel Dekker, New York, 1987.
- MOOTE,DW; LLOYD,DA; McCOURTIE,DR; WELLS,GA - Increase in gastroesophageal reflux during methacoline-induced bronchospasm. **J Allergy Clin Immunol** 78: 619-23, 1986.
- MUZ,J; MATHOG,RH; ROSEN,R; MILLER,PR; BORRERO,G - Detection and quantification of laryngotracheopulmonary aspiration with scintigraphy. **Laryngoscope** 97: 1180-1185, 1987.
- NAIK,DR & MOORE,DJ - Ultrasound diagnosis of gastro-oesophageal reflux. **Arch Dis Child** 56: 366-79, 1984.
- NASPITZ,CK & SOLÉ,D - Tratamento da crise aguda de sibilância e dispnéia em crianças menores de 2 anos de idade: associação de fenoterol e brometo de ipratrópio *versus* salbutamol. **Rev Bras Alerg Immunol** 12: 24-29, 1989.
- NICOLA,EMD & TREVISAN,MAS - Pesquisa de eosinófilos no muco nasal: valor no diagnóstico diferencial de rinites. **Rev Ass Med Brasil** 31 (1/2): 25-9, 1985.
- NIHOUL-FEKETE,C; MITROFANOFF,P; LORTAT-JACOB,S - Les stenoses péptiques de l'oesophage chez l'enfant. **Ann Pediatrice** 26: 692-8, 1979.
- NISSEN,R - Gastropexy and "fundoplication" in surgical treatment of hiatal hernia. **Am J Dig Dis** 6: 954-61, 1961.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

- NUSSBAUM,E; MAGGI,JC; MATHIS,R; GALANT,SP - Association of lipid-laden alveolar macrophages and gastroesophageal reflux in children. **J Pediatr** 110: 190-194, 1987.
- OESTREICH,AE & DUNBAR,SJ - Pharyngonasal reflux: spectrum and significance in early childhood. **Am J Roentgenol** 141: 923-925, 1984.
- OGOREK,CP & FISHER,RS - Detection and treatment of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterol Clin North Am** 18: 293-313, 1989.
- OJEDA-CASAS,JA; DIAZ PENA,JM; MARTIN MUÑOZ,F; GARCIA ARA,MC - Sibilância em crianças menores de 2 anos de idade: conceito e etiopatogenia. Parte I. Simpósio Internacional, Paris, 7-8 abril, 1988.
- OJEDA-CASAS,JA; GARCIA ARA,MC; MARTIN MUÑOZ,F; DIAZ PENA,JM; AÑIBARRO BAUSERA,B; ESCOBAR CASTRO,H - Asma y reflujo gastroesofágico. Resultados del asma con tratamiento médico prolongado del reflujo. **Ann Esp Pediatr** 33: 325-33, 1990.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD - Grupo científico de anemias nutricionales. Informe. Geneva, 1986.
- ORENSTEIN, SR - Gastroesophageal Reflux. **Curr Probl Pediatr** 21: 193-241, 1991.
- ORENSTEIN, SR - Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 14: 338-48, 1992.
- ORENSTEIN, SR - Gastroesophageal reflux. In: HYMAN,PE & DI LORENZO,C (edit.) - **Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders**. APIS Inc., 1994, pp. 55-88.
- ORENSTEIN,SR; DENEALT,LG; WESSEL,HB; DENT,J - Regurgitant reflux, in contrast to non-regurgitant reflux, is associated with *rectus abdominus* contraction in infants. **Gastroenterology** 100: A135, 1991.
- ORENSTEIN,SR; KOKOSHIS,SA; ORENSTEIN,DM; PROUJANSKY,R - Stridor and gastroesophageal reflux: diagnostic use of intra-luminal esophageal acid perfusion. **Pediatr Pulmonol** 3 : 420-424, 1987.

- ORENSTEIN,SR & ORENSTEIN,DM - Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 112: 847-58, 1988.
- OSSAKOW,SJ; ELTA,G; COLTURI,T; BOGDASARIAN,R; NOSTRANT,T - Esophageal reflux and dismotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laringol* 93 : 387-392, 1987.
- OSUNDWA,VM & DAWOD,ST - Vomiting as the main presenting symptom of acute asthma. *Acta Paediatr Scand* 78: 968-970, 1989.
- OTT,DJ; GELFAND,DW; WU,WC - Reflux esophagitis: radiographic and endoscopic correlation. *Radiology* 130: 583-588, 1989.
- OVERHOLT,RH & ASHRAF,MM - Esophageal reflux as a trigger in asthma. *N Y Med J* 66: 3030-3033, 1966.
- OZELAME, VJ; SCHOELLER,C; CAPELLA,MR - Refluxo gastroesofágico na criança: suspeita clínica e diagnóstico radiológico. *J Pediatria* 64: 19-28, 1988.
- PARKER,AF; CHRISTIE,DL; CAHILL,JL - Incidence and significance of gastroesophageal reflux following repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula, and the need for anti-reflux procedures. *J Pediatr Surg* 14: 5-8, 1979.
- PATON,JY; COSGRIFF,PS; NANAYAKKARA,CS - The analytical sensitivity of Tc99m radionuclid milk scanning in the detection of gastroesophageal reflux. *Radiology* 15: 381-3, 1985.
- PATTEMORE, PK; JOHNSTON,SL; BARDIN,PG - Viruses as precipitants of asthma symptoms. I) Epidemiology. *Clin Exp Allergy* 22: 325-336, 1992.
- PATTI,MG; DEBAS,HT; PELLEGRINI,CA - Esophageal manometry and 24-hour pH monitoring in the diagnosis of pulmonary aspiration secondary to gastroesophageal reflux. *Am J Surgery* 163: 401-406, 1992.
- PATTI,MG; DEBAS,HT; PELLEGRINI,CA - Clinical and functional characterization of high gastroesophageal reflux. *Am J Surgery* 165: 163-168, 1993.

- PEARLMAN,NW; STIEGMANN,GV; TETER,A - Primary upper aerodigestive tract manifestations of gastroesophageal reflux. **Am J Gastroenterol** 83: 22-25, 1988.
- PEARSON,JEG; WILSON,SRE - Diffuse pulmonary fibrosis and hiatus hernia. **Thorax** 26: 300-305, 1971.
- PEETERS,S & VANDENPLAS,Y - Sex ratio of gastroesophageal reflux in infancy. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 13: 314, 1991.
- PELLEGRINI,CA; DEMEESTER,TR; JOHNSON,LF; SKINNER,DB - Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration: incidence, functional abnormality and results of surgical therapy. **Surgery** 86: 110-18, 1979.
- PERLMAN,LV; LERNER,E; D'ESOPPO,N - Clinical classification and analysis of 97 cases of lung abscess. **Am rev Respir Dis** 99: 390-398, 1969.
- PERRIN-FAYOLLE,M; BEL,A; KOFMAN,J; HARF,R; MONTAGNON,B; PACHECO,Y; DAUDET,J; NESMOZ,J; PERPOINT,B - Asthme et reflux gastro-oesophagien. Résultats d'une enquête portant sur 150 cas. **Poumon-Coeur** 36: 225-230, 1980.
- PERRIN-FAYOLLE,M; BEL,A; BRAILLON,G; LOMBARD-PLATET,R; KOFMAN,J; HARF,R; MONTAGNON,B; PACHECO,Y; PERPOINT,B - Asthme et reflux gastro-oesophagien. Résultats de la cure chirurgicale chez 50 malades. **Poumon-Coeur** 36: 231-7, 1980.
- PERRIN-FAYOLLE,M; GORMAND,F; BRAILLON,G; LOMBARD-PLATET,R; VIGNAL,J; AZZAR,D; FORICHON,J; ADELEINE,P - Long-term results of surgical treatment for gastroesophageal reflux in asthmatic patients. **Chest** 96: 40-45, 1989.
- PINCKNEY,LE & CURRARINO,G - Reflux of barium into the middle ear during upper gastrointestinal series. **Radiology** 135: 653-654, 1980.
- PLATZKER, ACG - Gastroesophageal reflux and respiratory illness. In: CHERNIC, V & KENDIG JR,EL - **Disorders of the respiratory tract in children**. Fifth edition. W. B. Saunders Comp, pp: 466-75, 1990.

- PUTNAM,PE & ORENSTEIN,SR - Hoarseness in a child with gastroesophageal reflux. *Acta Paediatr* 81: 635-636, 1992.
- QUINTELLA,T & ESPIN-NETO,J - Doença respiratória e refluxo gastroesofágico: estudo de 230 crianças, atópicas e não-atópicas. *J Pneumologia* 23 (supl 2): S19, 1997.
- QUINTELLA,T; FERNANDES,TF; ESPIN NETO,J - Refluxo gastroesofágico, asma e bebê chiador. *Anais do VI Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Pediatria*. Recife, 22-26 março, 1997.
- QUINTELLA,T & RIBEIRO,JD - Bebê chiador e refluxo gastroesofágico: avaliação clínica. *Anais do V Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica, V Congresso Latino-Americano de Fibrose Cística*. Recife, PE, abril 1993a.
- QUINTELLA,T & RIBEIRO,JD - Patologia respiratória em 116 crianças com refluxo gastroesofágico. *Anais do V Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica, V Congresso Latino-Americano de Fibrose Cística*. Recife, PE, abril 1993b.
- QUINTELLA,T & RIBEIRO,JD - Bebês chiadores com refluxo gastroesofágico: tratamento com cisaprida e ranitidina. *Anais do V Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica, V Congresso Latino-Americano de Fibrose Cística*. Recife, PE, abril 1993c.
- QUINTELLA,T & RIBEIRO,JD - Investigação diagnóstica em bebês chiadores com refluxo gastroesofágico. *Anais do IV Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Pediatria*. Rio de Janeiro, maio 1993d.
- QUINTELLA,T; SERVIDONI,MF; LIMA,JPR; ANDRADE,MG; RIBEIRO,JD - Bebês chiadores e refluxo gastroesofágico: Avaliação de métodos diagnósticos. *Anais do V Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica, V Congresso Latino-Americano de Fibrose Cística*. Recife, PE, abril 1993a.
- QUINTELLA,T; SERVIDONI,MF; LIMA,JPR; ANDRADE,MG; RIBEIRO,JD - Diagnóstico e avaliação do refluxo gastroesofágico em bebês chiadores. *Anais do IV Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Pediatria*. Rio de Janeiro, maio 1993b.

- RADFORD,PJ; STILLWELL,PC; BLUE,B; HERTEL,G – Aspiration complicating bronchopulmonary dysplasia. **Chest** 107: 185-188, 1995.
- RASMUSSEN,F - Protracted secretory otitis media. The impact of familial factors and day-care center attendance. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol** 26: 29-37, 1993.
- REICH,SB; EARLEY,WC; RAVIN,TH; GOODMAN,M; SPECTOR,S; STEIN,MR - Evaluation of gastro-pulmonary aspiration by a radioactive technique: concise communication. **J Nucl Med** 18: 1079-1091, 1977.
- RIBEIRO,JD - Comportamento clínico e laboratorial dos vários graus de severidade da asma brônquica em crianças do Ambulatório de Imuno-Alergia e Pneumologia Infantil da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Dissertação de Mestrado, 1987.
- RICCABONA,M; MAURER,U; LACKNER,H; URAY,E; RING,E - The role of sonography in the evaluation of gastro-oesophageal reflux: correlation to pH-metry. **Eur J Pediatr** 151: 655-657, 1992.
- RICHTER,JE; BRADLEY,LA; CASTELL,DO - Esophageal chest pain: current controversies in pathogenesis, diagnosis and therapy. **Ann Intern Med** 110: 66-78, 1989.
- ROBERTS,CC; HERBST,JJ; JOLLEY,SG; JOHNSON,DG - Evaluation of tests for gastroesophageal reflux in patients operated on for tracheoesophageal fistula. **Pediatr Res** 14: 509, 1980.
- ROZOV,T & BRESOLIN,AMB - A síndrome do lactente chiador. In: CARNEIRO-SAMPAIO,MMS & GRUMACH,AS - **Alergia e Imunologia em Pediatria**. Sarvier, São Paulo, 1992, pp. 51-65.
- ROZOV,T - Infecções broncopulmonares crônicas e de repetição. In: **Afecções Respiratórias Não Específicas em Pediatria**. Sarvier. São Paulo, 1981, pp. 178-206.
- ROZOV,T; CARDIERI,JMA; NAKAIE,CMA - Pneumopatias aspirativas. In: ROZOV,T & CARVALHO,CRR - **Doenças Pulmonares em Pediatria**. Harper & Row do Brasil Ltda. São Paulo, 1987, pp. 227-240.

- RUDOLPH,CD - Gastroesophageal reflux and airway disorders. In: MYER III, CM - *The Pediatric Airway*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1995, pp.327-357.
- SACHER,P & STAUFFER,UG - The Herbst triad: report of two cases. *J Pediatr Surg* 25: 1238-1239, 1990.
- SACRE,L & VANDENPLAS,Y - Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 9: 28-33, 1989.
- SASAKI,CT & ISAACSON,G - Functional anatomy of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am* 21: 595-612, 1988.
- SAYE,Z & FORGET,PP - Effect of cisapride on esophageal pH monitoring in children with reflux-associated bronchopulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 8: 327-332, 1989.
- SCHAN,CA; HARDING,SM; HAILE,JM; BRADLEY,LA; RICHTER,JE - Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest* 106: 731-737, 1994.
- SCHINDLBECK,NE; WIEBECKE,B; KLAUSER,AG; VODERHOLZER,WA; MÜLLER-LISSNER,SA - Diagnostic value of histology in non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Gut* 39: 151-154, 1996.
- SCHWARTZ,DJ; WYNNE,JW; GIBBS,CP; HOOD,CI; KUCK,EJ - The pulmonary consequences of aspiration of gastric contents at pH values greater than 2.5. *Am Rev Respir Dis* 121: 119-126, 1980.
- SCOTT,RB; OLOUGHLIN,EV; GALL,DG - Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 106: 223-227, 1985.
- SEE,CC; NEWMAN,LJ; BEREZIN,S; GLASSMAN,MS; MEDOW,MS; DOZOR,AJ; SCHWARZ,SM - Gastroesophageal reflux induced hypoxemia in infants with apparent life-threatening events. *Am J Dis Child* 143: 951-954, 1989.
- SEIBERT,JJ; BYRNE,WJ; EULER,AR; LATTURE,T; LEACH,M; CAMPBELL,M - Gastroesophageal reflux: the acid test, scintigraphy or pH probe? *Am J Roentgenol* 140: 1087-1090, 1983.

- SELANDER,P - Asthmatic symptoms in the first year of life. *Acta Paediatr* 49: 265-269, 1960.
- SHAY,SS; MYERS,RL; JOHNSON,LF - Hiccups associated with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 87: 204-207, 1984.
- SHAY,SS; ABREU,SH; ISUCHIDA,A - Scintigraphy in gastroesophageal reflux disease: a comparison to endoscopy, LESP, and 24-hour pH score, as well as to simultaneous pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 87: 1096-1101, 1992.
- SHEPHERD,RW; WREN,J; EVANS,S; LANDER,M; ONG,TH - Gastroesophageal reflux in children - clinical profile, course and outcome with active therapy in 126 cases. *Clin Pediatr* 26: 55-60, 1987.
- SHEPPARD,JJ - Clinical evaluation and treatment. *In*: ROSENTHAL,SR; SHEPPARD,JJ; LOTZE,M. *Dysphagia and the child with developmental disabilities*. Singular Publishing Group. San Diego,CA, 1995.
- SHUB,MD; ULSHEN,MH; HARGROVE,CB; SIEGAL,GP; GROBEN,PA; ASKIN,FB - Esophagitis: A frequent consequence of gastroesophageal reflux in infancy. *J Pediatr* 107: 881-884, 1985.
- SIEGEL,JA; VITTI,RA; MAURER,AH; CHARKES,ND; FERRI,JL; KREVSKY,B; FISHER,RS; MALMUD,LS - Quantification of gastric emptying - are radiolabeled solids necessary? *J Nucl Med* 27: 904, 1986.
- SILVER,KH & VAN NOSTRAND,D - Scintigraphy detection of salivary aspiration: description of a new diagnostic technique and case reports. *Disphagia* 7: 45-47, 1992.
- SILVERMAN,M - Altounyan adress. Out of the mouths of babes and sucklings: lessons from early childhood asthma. *Thorax* 48: 1200-1204, 1993.
- SIMPSON,H & HAMPTON,F - Gastro-oesophageal reflux and the lung. *Arch Dis Child* 66: 277-283, 1991.
- SIMONS, FER - Allergic Rhinitis: recent advances. *Pediatr Clin North Am* 35: 1053-1074, 1988.

SIMS,DG - Infections in the wheezy child. *J Royal Soc Med* 72: 54-59, 1979.

SINDEL,BD; MAISELS,MJ; BALLANTINE,TVN - Gastroesophageal reflux to the proximal esophagus in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 143: 1103-1106, 1989.

SKONER,D & CALIGUIRI,L - The wheezing infant. *Pediatr Clin North Am* 35: 1011-1030, 1988.

SLY,RM - Síndrome das vias aéreas hiperirritáveis. In: GERSHWIN,ME - *Asma Brônquica: Diagnóstico e Tratamento*. Livraria Roca, São Paulo, 1984.

SOLÉ,D; NASPITZ,CK - O bebê chiador. *Rev Paulista Med* 106: 265-267, 1988.

SOLÉ,D; SCALABRIN,DMF; SANO,F; MALLOZI,MC; NASPITZ,CK; SPINOLA-CASTRO,AM; DENARDIN,O - Doença alérgica e sua repercussão sobre o crescimento. *J Pediatria* 67: 92-100, 1991

SONDHEIMER,JM - Gastroesophageal reflux: update on pathogenesis and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 35 : 103-116, 1988.

SONNENBERG,A; LEPSIEN,G; MÜLLER-LISSNER,S; KOELZ,HK; SIEWERT,JR; BLUM,AL - When is esophagitis healed ? Esophageal endoscopy, histology and function before and after cimetidine treatment. *Dig Dis Sci* 27: 297-302, 1982.

SONNENBERG,A; STEINKAMP,U; WEISE,A; BERGES,W; WIENBECK,M; ROHNER,HG; PETER,P - Salivary secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 83: 889-895, 1983.

SONTAG,S; O'CONNELL,S; GREENLEE,H; SCHNELL,T; CHINTAM,R; NEMCHAUSKY,B; CHEJFEC,G; VAN DRUNEN,M; WANNER,J - Is gastroesophageal reflux a factor in some asthmatics? *Am J Gastroenterol* 82 : 119-126, 1987.

SONTAG,S; O'CONNELL,S; KHANDELWAL,S; MILLER,T; NEMCHAUSKY,B; SCHNELL,TG; SERLOVSKY,R - Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without broncodilator therapy. *Gastroenterology* 99: 613-620, 1990.

- SPAULDING,HS; MANSFIELD,LE; STEIN,MR; SELLNER,JC; GREMILLION,DE -
Further investigation of the association between gastroesophageal reflux and
bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* **69** : 516- 521, 1982.
- SPITZ,I & KIRTANE, J - Results and complications of surgery for gastro-oesophageal
reflux. *Arch Dis Child* **60**: 743-747, 1985.
- SPITZ,I; ROTH,K; KIELY,EM; BRERETON,RJ; DRAKE,DP; MILLA,P -
Operation for gastro-oesophageal reflux associated with severe mental
retardation. *Arch Dis Child* **68**: 347-351, 1993.
- SPITZER,AR; BOYLE,JT; TUCHMAN,DN & WILLIAN,WF - Awake apnea
associated with gastroesophageal reflux: a specific clinical syndrome. *J Pediatr*
104: 200-205, 1984.
- SPITZER,AR & FOX,WN - Infant apnea. *Pediatr Clin North Am* **33**: 561-568, 1986.
- SPORIK,R; HOLGATE,ST; PLATTS-MILL,TAE; COGSWELL,JJ - Exposure to
house dust mite allergen (*Der p I*) and the development of asthma in childhood.
N Engl J Med **323**: 502-507, 1990.
- SPORIK,R; HOLGATE,ST; COGSWELL,JJ - Natural history of asthma in
childhood – a birth cohort study. *Arch Dis Child* **66**: 1050-1053, 1991.
- STANCIU,C & BENNET,JR - Oesophageal acid clearing: one factor in production of
reflux esophagitis. *Gut* **15**: 852-857, 1974.
- ST. CYR. JA; FERRARA, TB; THOMPSON, T; JOHNSON, D; FOKER, JE –
Treatment of pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux in children
two years of age or less. *Am J Surgery* **157**: 400-404, 1989.
- STICK,SM; ARNOTT,J; TURNER,DJ; YOUNG,S; LANDAU,LI; LE SOUEF,PN –
Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am
Rev Respir Dis* **144**: 1012-1015, 1991.
- STRACHAN,DP - Wheezing presenting in general practice. *Arch Dis Child* **60**:
457-460, 1985.

- SUTPHEN,JL - Pediatric gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 19: 617-630, 1990.
- TABACHNIK,E & LEVISON,H - Infantile bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 65: 339-347, 1981.
- TAGER,IB; HANRAHAN,JP; TOSTESON,TD; CASTILE,RG; BROWN,RW; WEISS,ST; SPEIZER,FEL - Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 147: 811-817, 1993.
- TAPPIN,DM; KING,C & PATON,JY - Lower oesophageal pH monitoring - a useful clinical tool. *Arch Dis Child* 67: 146-148, 1992.
- TAUSSIG,LM; SMITH,SM; BLUMENFELD,R - Chronic bronchitis in childhood: what is it? *Pediatrics* 67: 1-5, 1981.
- TAUSSIG,LM; HOLBERG,CJ; WRIGHT,AL - Prospective study of wheezing during the first three years of life. *Am Rev Respir Dis* 147: A345, 1993.
- TAYLOR,B & WADSWORTH,J - Maternal smoking during pregnancy and lower tract illness in early life. *Arch Dis Child* 62: 786-791, 1987.
- THOR,KBA & SILANDER,T - A long-term randomized prospective trial of the Nissen procedure *versus* a modified Toupet technique. *Ann Surg* 210:719-724, 1989.
- TOLIA,V; KUHNS,LR; KAUFFMAN,RE - Comparison of simultaneous esophageal pH monitoring and scintigraphy in infants with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 88: 661-664, 1993.
- TOTHILL,P; McLOUGHLIN,GP; HEADING,RC - Techniques and errors in scintigraphy measurements of gastric emptying. *J Nucl Med* 19: 256-261, 1978.
- TRIADAFILOPOULOS,G - Non-obstructive dysphagia in reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 84: 614, 1989.
- TRIADAFILOPOULOS,G; KACZYNSKA,M; IWANE,M - Esophageal mucosal eicosanoids in gastroesophageal reflux disease and Barret's esophagus. *Am J Gastroenterol* 91: 65-74, 1996.

- 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* 17: 265-270, 1993.
- TYTGAT,GNJ - **Gastroesophageal reflux and gastric stasis.** Adis International Ltd, U.K., 1991.
- UHARI,M; MANTYSAARI,K; NIEMELA,M - A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis* 22: 1079-1083, 1996.
- VANDENPLAS,Y & SACRE,L - Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0 - 15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 6: 220-224, 1987.
- VANDENPLAS,Y; MALFROOT,A & DAB,I - Esophageal pH monitoring criteria in infants with recurrent respiratory disease. *Pediatr Res* 24: 417, 1988.
- 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* 88 : 834-840, 1991.
- VANDENPLAS,Y - **Oesophageal pH monitoring for gastro-oesophageal reflux in infants and children.** John Wiley & Sons, England, 1992.
- VARTY,K; EVANS,D; KAPILA - Paediatric gastro-esophageal reflux: prognostic indicators from pH monitoring. *Gut* 34: 1478-1481, 1993.
- VEEREMAN-WAUTERS,G; BOCHNER,A; CAILLIE-BERTRAND,MV - Gastroesophageal reflux in infants with a history of near-miss sudden infant death. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 12: 319-323, 1991.
- VINECOUR,CD; MARMON,L; SCHIDLOW,DV; WEINTRAUB,WH - Gastroesophageal reflux in the infant with cystic fibrosis. *Am J Surg* 149: 182-186, 1985.
- WANDALSEN,NF - O bebê chiador. *Pediatrica Moderna* 28(7) : 22-26, 1992.
- WARD,PH & HANSON,DG - Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 98: 1195-1199, 1988.

- WELLIVER,R; KAUL,TN; OGRA,PL - The appearance of cell-bound IgE in respiratory tract epithelium after respiratory-syncytial-virus infection. **N England J Med** 303: 1198, 1980.
- WELLIVER,R - The role of infection in asthma. **Clin Proc** 39: 210-215, 1983.
- WERLIN,SL; DODDS,WJ; HOGAN,WJ; ARNDORFER,RC - Mechanisms of gastroesophageal reflux in children. **J Pediatr** 97 (2) : 244-249, 1980.
- WESTRA,SJ; WOLF,BHM & STAALMAN,CR - Ultrassound diagnosis of gastro-esophageal reflux and hiatal hernia in infants and young children. **J Clin Ultrasound** 18: 477-485, 1990.
- WESTRA,SJ; DERKX,HHF & TAMINIAU,JAJM - Symptomatic gastro-esophageal reflux: diagnosis with ultrasound. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 19: 58-64, 1994.
- WHITINGTON,PF; SHERMETA,DW; SOTO,DSY; JONES,L; HENDRIX,TR - Role of lower esophageal incompetence in recurrent pneumonia after repair of esophageal atresia. **J Pediatr** 91: 550-554, 1977.
- WILLIAMS,H & McNICOL,KN - Prevalence, natural history and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. **British Med J** 4: 321-325, 1969.
- WILSON,NM; CHARRETTE,L; THOMSON,AH; SILVERMAN,M - Gastro-oesophageal reflux and childhood asthma: the acid test. **Thorax** 40: 592-597, 1985.
- WILSON,NM; CHUDRY,N; SILVERMAN,M - Role of the oesophagus in asthma induced by the ingestion of ice and acid. **Thorax** 42: 506-510, 1987.
- WILSON, NM - Wheezy bronchitis revisited. **Arch Dis Child** 64: 1194-99, 1989.
- WILSON,NM; PHAGOO,SB; SILVERMAN,M - Atopy, bronchial responsiveness and symptoms in wheezy 3 years old. **Arch Dis Child** 67: 491-495, 1992.
- WINTER.HS; MADARA,JL; STAFFORD,RJ; GRAND,RJ; QUINLAN,JE, GOLDMAN,H - Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. **Gastroenterology** 83: 818-823, 1982.

- WOHL,MEB & CHERNICK,V - Bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 118: 759-781, 1978.
- WOLFSON,BJ; ALLEN, JL; PANITCH,HB; KARMAZIN,N - Lipid aspiration pneumonia due to gastroesophageal reflux. *Pediatr Radiol* 19: 545-7, 1989.
- WRIGHT,LL; BAKER, KR; MENY,RG - Ultrasound demonstration of gastroesophageal reflux. *J Ultrasound Med* 7: 471-475, 1988.
- WRIGHT,RA; MILLER,SA; CORSELLO,BF - Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* 99: 71-73, 1990.
- WYNNE,JW; RAMPHAL,R; HOOD,CI - Tracheal mucosal damage after aspiration: a scanning electron microscope study. *Am Rev Respir Dis* 124: 728-732, 1981.
- YOUNG,S; LE SOUEF,PN; GEELHOED,GC; STICK,SM;TURNER,KS; LANDAU,LI - The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 324: 1168-1173, 1991.
- ZEISEL,SA; ROBERTS,JE; GUNN,EB; RIGGINS,R JR; EVANS,GA; ROUSH,J; BURCHINAL,MR; HENDERSON,FW - Prospective surveillance for otitis media with effusion among black infants in group child care. *J Pediatr* 127: 875-880, 1995.
- ZFASS,AM; PRINCE,R; ALLEN,FN; FARRAR,JT - Inhibitory beta adrenergic receptors in the human distal esophagus. *Dig Dis* 15: 303-310, 1970.

.... **

ANEXO 1

TABELA A.1 – CARACTERIZAÇÃO DAS CRIANÇAS SEGUNDO O
ÍNDICE DE AKASAKA MODIFICADO

CD	NOME	SEXO	1o.CH.	1.LC.	R. β_2	Eo N.	A. PES.	A. FAM.	IgE †	AKA
01	T.Q.A.	F	4	6	não	+	—	M+	não	NA
02	C.A.M.S.	F	4	6	não	+	—	M+	não	NA
03	G.F.A.	M	3	4	sim	+	RA	M+	sim	A
04	E.O.J.X.	M	2	5	sim	—	DA	M+	sim	A
05	E.O.P.	F	4	7	não	—	—	—	sim	NA
06	J.W.K.A.	M	2	4	não	+	RA,DA	M+	sim	A
07	T.P.E.S	F	4	6	não	—	—	M+	não	NA
08	J.T.C.B.	F	9	11	sim	+	—	M+	sim	A
09	E.A.G.	M	2	4	não	—	RA	M+	não	NA
10	R.P.	F	4	9	sim	+	RA	M+	sim	A
11	M.P.D.	M	2	5	sim	+	RA	M+	sim	A
12	C.R.	F	6	8	não	—	—	M+	sim	A
13	J.B.M.	F	1	4	não	+	—	m+	não	NA
14	C.C.H.	F	4	5	não	+	UA	M+	não	NA
15	J.C.L.	F	18	20	não	—	—	—	sim	NA
16	G.S.	M	4	9	não	+	—	—	sim	NA
17	C.P.S.	F	1	3	não	+	RA	M+	sim	A
18	G.G.L.	F	2	3	sim	+	—	M+	sim	A
19	P.O.A.	M	2	4	sim	+	RA	M+	sim	A
20	C.E.S.	M	13	15	sim	—	—	M+	sim	A
21	V.C.S.	M	6	8	sim	—	RA	M+	sim	A
22	T.M.F.	F	3	5	não	—	—	M+	não	NA
23	D.S.D.	M	3	5	sim	+	RA	M+	sim	A
24	F.C.O.C.	F	3	5	sim	—	RA	M+	sim	A
25	V.N.	M	3	4	não	+	—	M+	sim	A
26	V.C.B.	M	5	7	não	+	—	M+	não	NA
27	P.R.P.	F	3	5	não	+	RA	M+	sim	A
28	R.L.F.	F	5	6	sim	+	UA	M+	sim	A
29	D.F.R.	M	2	6	sim	+	—	M+	sim	A
30	R.C.F.F.	M	4	5	sim	—	—	M+	sim	A
31	G.F.C.	M	2	3	não	+	—	—	sim	NA

TABELA A.1 – continuação

CD	NOME	SEXO	1o.CH.	I.LC.	R. β_2	Eo N.	A. PES.	A. FAM.	IgE †	AKA
32	A.S.S.S.	M	1	5	sim	–	–	M+	sim	A
33	F.C.S.	M	2	4	não	+	UA	–	sim	NA
34	M.D.S.M.	M	6	10	sim	+	UA	–	não	NA
35	L.A.S.	M	4	6	sim	–	–	–	não	NA
36	M.S.M.	M	3	5	sim	+	RA,UA	M+	não	A
37	R.A.T.	M	1	2	não	–	–	–	sim	NA
38	B.S.C.	F	4	10	não	+	–	–	não	NA
39	D.R.P.	M	1	6	não	+	RA	m+	sim	A
40	C.F.A.	F	4	7	sim	+	–	M+	sim	A
41	F.A.M.	M	20	23	não	+	UA	M+	sim	A
42	D.A.L.	M	3	8	não	+	–	M+	sim	A
43	R.N.	M	3	4	não	+	RA	M+	não	NA
44	A.K.	M	4	9	não	–	–	–	não	NA
45	T.M.L.	F	7	12	não	+	RA	M+	sim	A
46	I.A.G.G.	F	4	10	não	+	–	–	sim	NA
47	K.P.R.	F	2	4	sim	+	UA	M+	sim	A
48	L.H.V.C.	M	3	6	sim	+	RA,DA	M+	sim	A
49	A.D.M.	F	1	3	não	+	–	M+	sim	A
50	F.R.B.	M	5	11	sim	–	–	M+	sim	A
51	W.R.R.	M	6	9	sim	+	RA,CA	M+	sim	A
52	F.H.S.	M	6	7	não	+	–	M+	sim	A
53	H.A.B.	M	5	7	sim	+	RA	–	não	NA
54	E.R.L.J.	M	3	5	sim	+	–	m+	não	NA
55	L.D.S.	M	2	5	sim	–	UA	M+	sim	A
56	T.R.S.	F	3	6	sim	+	–	–	não	NA
57	L.C.B.	M	1	3	não	+	–	M+	sim	A
58	A.C.R.L.	F	9	14	não	–	UA	–	não	NA
59	J.R.R.O.	M	1	7	sim	–	RA	M+	sim	A
60	T.M.L.	M	2	4	sim	–	RA	M+	sim	A
61	M.B.	M	4	6	não	+	–	–	sim	NA
62	F.A.G.A.	M	1	3	não	+	DA	–	sim	NA

TABELA A.1 – continuação

CD	NOME	SEXO	1o.CH.	I.LC.	R. β_2	Eo N.	A. PES.	A. FAM.	IgE ↑	AKA
63	G.T.F.	M	1	4	não	+	–	–	não	NA
64	G.C.B.	M	2	5	não	+	RA	M+	sim	A
65	M.F.	M	5	8	sim	+	RA,CA	M+	sim	A
66	A.C.P.S.	F	8	12	sim	+	RA	M+	sim	A
67	H.F.	M	2	4	não	–	–	M+	sim	A
68	V.M.A.	M	8	11	sim	+	RA	M+	sim	A
69	B.F.P.F.	M	2	9	não	–	–	M+	não	NA
70	G.F.S.	M	3	5	não	+	–	M+	sim	A
71	H.K.O.	M	4	5	sim	+	RA	M+	sim	A
72	F.S.	M	2	4	não	+	RA,UA	M+	sim	A
73	A.T.C.	M	3	16	sim	+	RA,UA	M+	sim	A
74	G.F.V.S.	F	2	3	não	+	–	M+	sim	A
75	G.V.B.	M	5	18	sim	–	RA	M+	não	NA
76	J.F.R.	F	11	12	sim	–	–	m+	não	NA
77	J.H.A.S.	M	5	6	sim	+	–	M+	sim	A
78	F.D.	F	1	2	não	+	–	M+	não	NA
79	F.O.S.	M	10	16	não	+	–	M+	não	NA
80	R.S.S.	M	11	18	sim	+	UA	M+	sim	A

Legenda: I. LC. – idade (meses) na qual se caracterizou a SLC.
1o.CH. – idade (meses) do primeiro episódio de chiado.
R. β_2 – se houve resposta ao fenoterol nebulizado.
Eo N. – presença ou não de eosinofilia no citograma nasal.
A. PES. – antecedente pessoal de atopia: RA (rinite alérgica), DA(dermatite atópica), UA (urticária alérgica), CA (conjuntivite alérgica).
A. FAM. – antecedente de alergias maiores (M+) ou menores (m+) em parentes de primeiro grau.
IgE – nível sérico de IgE acima do percentil 97,5 para a idade.
AKA – índice de Akasaka modificado: A = atópico.
NA= não-atópico.

TABELA A.2 – DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

CD.	IDADE meses	RGE oculto	ULTRASSOM			CINT. RGE	RxEED		EDA		MICRO	ESV.G T/2
			No.	Eso.	Ab.		RGE	outro	Esof.	outro		
01.	7	sim		NR		+	4	Dil	–	–	H	>30
02.	10	não	4	1,9	0,9	+	3	–	G	Hc	EoH	>60
03.	8	não		NR		NR	3	Rc-IMF	G	Ep	H	>60
04.	10	não	0	2,4	–	+	3	–	L	Hc	EoNeH	>30
05.	6	não		NR		+	3	–	L	Hc	Ne	15
06.	6	não	2	2,7	0,9	+	3	–	L	–	Eo	12
07.	8	sim		NR		NR	3	–	L	–	Ne	NR
08.	20	sim		NR		+	2	–	L	HdRg	Ne	>30
09.	13	não	0	2,9	–	–	2	–	–	Dt	Eo	>30
10.	20	não		NR		NR	3	–	M	Hd	NeH	20
11.	8	sim	2	2,5	0,4	–	2	–	L	HcDt	H	25
12.	20	sim		NR		–	3	–	–	–	EoH	60
13.	11	não	0	2,8	–	+	3	–	–	–	EoH	25
14.	10	não		NR		+	–	–	L	Dt	–	17
15.	35	sim		NR		+	2	–	–	Hc	–	>30
16.	9	não		NR		–	2	IMF	L	Hc	Eo	>60
17.	6	não		NR		+	2	–	L	Dt	EoH	28
18.	10	não	3	2,1	1,0	+	3	–	–	–	–	29
19.	7	não		NR		+	3	Rc	L	–	Eo	>30
20.	20	sim		NR		NR	3	Dil	M	–	EoH	NR
21.	21	sim		NR		–	2	–	L	HcHd	EoH	43
22.	4	não		NR		+	2	–	–	Dt	Eo	NR
23.	10	não		NR		+	3	–	–	Hc	H	>30
24.	4	não	1	2,6	0,8	+	3	–	L	–	EoH	20
25.	4	não	0	3,0	–	+	3	–	M	–	NeH	>30
26.	4	não	2	2,6	1,1	+	3	–	M	–	EoH	>30
27.	7	não	2	2,6	0,9	P	2	IMF	–	–	H	>30
28.	36	não		NR		–	3	–	L	Dt	EoH	NR
29.	26	sim	5	2,9	1,0	+	3	–	L	–	EoNe	>30
30.	3	não	1	2,4	0,4	+	3	–	L	Hc	–	21
31.	5	não	2	2,4	0,8	+	3	–	–	HcDt	Eo	>30

TABELA A.2 – continuação

CD.	IDADE meses	RGE oculto	ULTRASSOM			CINT. RGE	RxEED		EDA		MICRO	ESV.G T/2
			No.	Eso.	Ab.		RGE	outro	Esof.	outro		
32.	5	sim	0	2,4	—	+	—	—	—	GtDt	H	11
33.	7	sim	1	2,5	0,4	+	3	—	—	—	EoNeH	>30
34.	11	não	0	3,2	—	+	3	Rc	—	Dt	—	13
35.	4	não	2	2,9	0,8	—	3	—	L	—	EoH	>30
36.	7	não	2	3,5	0,8	+	—	—	—	Gt	H	>30
37.	2	não		NR		+	3	—	—	HcMw	H	>30
38.	24	não	4	2,7	1,0	+	2	—	L	—	Ne	10
39.	6	sim		NR		+	3	—	L	Hc	NeH	54
40.	15	sim	3	2,6	0,8	+	—	—	L	—	—	>30
41.	36	sim	2	3,5	0,8	+	3	—	—	—	EoH	>30
42.	4	sim	3	2,6	0,8	+	3	—	—	Gt	—	>30
43.	5	sim	2	2,4	0,5	—	3	—	L	—	Eo	>30
44.	4	sim	3	2,3	1,0	+	3	—	G	HcHd	EoNeH	>30
45.	36	sim		NR		+	3	—	—	Dt	H	37
46.	12	não		NR		+	3	—	L	—	Eo	30
47.	4	não	2	2,9	0,6	+	3	—	L	—	EoNeH	>30
48.	8	não	2	2,2	1,0	—	3	—	—	—	—	>30
49.	6	não		NR		+	1	—	L	—	H	15
50.	11	sim		NR		+	2	—	L	HcDt	H	13
51.	31	não		NR		+	3	—	L	Hc	EoNeH	>60
52.	11	não	0	2,2	—	NR	2	—	—	—	H	>30
53.	9	não		NR		—	2	IMF	L	—	—	>30
54.	3	não	6	2,2	0,8	P	3	—	L	—	—	24
55.	10	não	3	2,9	0,9	—	3	—	L	—	EoH	>30
56.	2	não	5	3,0	1,0	—	3	—	L	—	NeH	>30
57.	3	não	1	2,7	0,4	NR	3	IMF	L	—	EoH	>30
58.	12	sim	1	3,1	0,7	—	2	—	L	—	Eo	>30
59.	8	sim	3	2,5	1,0	+	—	—	—	—	H	>30
60.	6	sim	3	2,4	1,0	P	3	—	—	Hc	NeH	22
61.	8	não	4	2,2	0,9	+	2	—	L	—	EoNeH	>30
62.	3	não	4	2,5	1,0	+	3	—	L	—	EoNeH	>26

TABELA A.2 – continuação

CD.	IDADE meses	RGE oculto	ULTRASSOM No. Eso. Ab.	CINT. RGE	RxEED RGE outro	EDA Esof. outro	MICRO	ESV.G T/2
63.	2	sim	3 2,5 P	—	3 —	— —	EoNeH	>24
64.	6	não	2 2,6 1,0	NR	3 —	L —	H	NR
65.	32	sim	2 2,5 1,0	—	2 —	M —	EoNeH	>30
66.	12	não	0 2,9 —	+	2 —	— —	—	17
67.	4	não	1 2,7 0,8	+	3 —	M Hc	—	>30
68.	16	sim	1 2,4 0,7	+	3 —	L —	NeH	21
69.	9	não	4 2,3 1,2	+	3 CAv	— Hc	NeH	>30
70.	6	não	5 2,2 1,2	+	3 —	— —	H	24
71.	7	sim	0 2,4 —	—	2 —	L —	—	NR
72.	3	não	3 2,6 0,8	+	2 —	L Hc	EoNe	>24
73.	35	não	0 3,1 —	+	2 —	L —	—	20
74.	3	sim	NR	NR	3 —	L Dt	—	NR
75.	34	sim	1 3,2 0,9	+	3 —	L —	—	>30
76.	3	não	0 2,6 —	—	3 —	L —	Eo	>30
77.	7	não	3 2,7 P	—	3 —	— —	EoH	>30
78.	2	sim	3 2,1 0,5	+	3 —	— —	EoH	15
79.	17	não	2 2,8 0,8	—	3 —	— Hc	—	>30
80.	7	não	4 2,1 1,2	—	2 —	— —	—	>30

IDADE : ao diagnóstico de RGE, em meses.

ULTRASSONONOLOGRAFIA: (No.) = número de refluxos durante o exame.

(Eso) = tamanho do esôfago intra-abdominal, em cm.

(Ab.)= abertura do esôfago, em cm, durante o RGE.

CINTILOGRAFIA PARA RGE: (+) = presença de RGE patológico

(-) = ausência de RGE ou RGE fisiológico

RxEED:(-) = ausência de RGE.

(1), (2), (3), (4) = graus do RGE.

EDA : (Esof.)= esofagite (L) leve, (M) moderada, (G) grave, (-) ausente.

MICROhistológico das biópsias esofágicas. (-) = ausência de esofagite.

(Eo)= eosinófilo, (Ne)= neutrófilo, (H)= hiperplasia da camada basal.

ESV.G: cintilografia para esvaziamento gástrico. (T/2) = tempo em minutos.

NR = exame não realizado.

Outro= achado adicional do exame.

Rc = discinesia/retardo do clearance esofágico.

Hd = hérnia hiatal de deslizamento.

Ep = estenose parcial/deformidade do piloro.

CAv = compressão por anel vascular.

IMF = incoordenação motora de faringe.

P = aferição prejudicada.

Dil = dilatação do esôfago distal.

Hc = hipotonia do cárdia.

Rg = RGE durante o exame.

Mw = laceração de Mallory-Weiss.

Dt = duodenite.

Gt = gastrite.

TABELA A.3 – Classificação das crianças quanto à GRAVIDADE DO RGE e quanto ao INDICE DE AKASAKA modificado.

CD	RxEED	EDA	MICRO	RGE	AKA
01	MAJ	–	min	G	NA
02	MAJ	MAJ	MAJ	G	NA
03	MAJ	MAJ	min	G	A
04	MAJ	min	MAJ	G	A
05	MAJ	min	min	G	NA
06	MAJ	min	min	G	A
07	MAJ	min	min	G	NA
08	min	min	min	NG	A
09	min	–	min	NG	NA
10	MAJ	MAJ	MAJ	G	A
11	min	min	min	NG	A
12	MAJ	–	MAJ	G	A
13	MAJ	–	MAJ	G	NA
14	–	min	–	NG	NA
15	min	–	–	NG	NA
16	min	min	min	NG	NA
17	min	min	MAJ	G	A
18	MAJ	–	–	NG	A
19	MAJ	min	min	G	A
20	MAJ	MAJ	MAJ	G	A
21	min	min	MAJ	G	A
22	min	–	min	NG	NA
23	MAJ	–	min	G	A
24	MAJ	min	MAJ	G	A
25	MAJ	MAJ	MAJ	G	A
26	MAJ	MAJ	MAJ	G	NA
27	min	–	min	NG	A
28	MAJ	min	MAJ	G	A
29	MAJ	min	MAJ	G	A
30	MAJ	min	–	G	A
31	MAJ	–	min	G	NA

TABELA A.3 – continuação

CD	RxEED	EDA	MICRO	RGE	AKA
32	–	–	min	NG	A
33	MAJ	–	MAJ	G	NA
34	MAJ	–	–	NG	NA
35	MAJ	min	MAJ	G	NA
36	–	–	min	NG	A
37	MAJ	–	min	G	NA
38	min	min	min	NG	NA
39	MAJ	min	MAJ	G	A
40	–	min	–	NG	A
41	MAJ	–	MAJ	G	A
42	MAJ	–	–	NG	A
43	MAJ	min	min	G	NA
44	MAJ	MAJ	MAJ	G	NA
45	MAJ	–	min	G	A
46	MAJ	min	min	G	NA
47	MAJ	min	MAJ	G	A
48	MAJ	–	–	NG	A
49	min	min	min	NG	A
50	min	min	min	NG	A
51	MAJ	min	MAJ	G	A
52	min	–	min	NG	A
53	min	min	–	NG	NA
54	MAJ	min	–	G	NA
55	MAJ	min	MAJ	G	A
56	MAJ	min	MAJ	G	NA
57	MAJ	min	MAJ	G	A
58	min	min	min	NG	NA
59	–	–	min	NG	A
60	MAJ	–	MAJ	G	A
61	min	min	MAJ	G	NA
62	MAJ	min	MAJ	G	NA
63	MAJ	–	MAJ	G	NA

TABELA A.3 – continuação

CD	RxEED	EDA	MICRO	RGE	AKA
64	MAJ	min	min	G	A
65	min	MAJ	MAJ	G	A
66	min	–	–	NG	A
67	MAJ	MAJ	–	G	A
68	MAJ	min	MAJ	G	A
69	MAJ	–	MAJ	G	NA
70	MAJ	–	min	G	A
71	min	min	–	NG	A
72	min	min	MAJ	G	A
73	min	min	–	NG	A
74	MAJ	min	–	G	A
75	MAJ	min	–	G	NA
76	MAJ	min	min	G	NA
77	MAJ	–	MAJ	G	A
78	MAJ	–	MAJ	G	NA
79	MAJ	–	–	NG	NA
80	min	–	–	NG	A

TABELA A.4 – NÍVEIS DE IgE SÉRICA e IDADE DA CRIANÇA na data da dosagem.

IgE dosada pelo método imuno-enzimático; limite superior do normal, para crianças até 36 meses, 24 UI/ml.

CÓD.	NOME	DATA	IDADE	IgE
01.	T. Q. A.	05/12/90	10m	22
02.	C.A.M.S.	05/10/91	10m	2,0
03.	G.F.A.	27/10/91	8m	64
04.	E.O.J.X.	24/09/91	10m	980
05.	E.O.P.	24/09/91	6m	120
06.	J.W.K.A.	20/07/92	6m	600
07.	T.P.E.S.	19/10/93	13m	10
08.	J.T.C.B.	14/10/91	20m	68
09.	E.A.G.	16/06/93	14m	3,0
10.	R.P.	03/09/90	19m	65
11.	M.P.D.	17/07/91	13m	210
12.	C.R.	14/07/92	17m	150
13.	J.B.M.	11/01/93	23m	17
14.	C.C.H.	03/08/92	30m	33
15.	J.C.L.	03/09/92	36m	310
16.	G.S.	21/12/91	10m	48
17.	C.P.S.	15/02/92	7m	220
18.	G.G.L.	23/01/92	10m	88
19.	P.O.A.	06/06/92	13m	48
20.	C.E.S.	11/01/92	21m	220
21.	V.C.S.	18/01/92	21m	170
22.	T.M.F.	11/03/92	12m	13
23.	D.S.D.	02/12/91	11m	248
24.	F.C.O.C.	22/09/92	5m	428
25.	V.N.	16/09/92	5m	120
26.	V.C.B.	20/07/91	6m	10
27.	P.R.P.	30/04/92	7m	48
28.	R.L.F.	31/10/92	30m	200
29.	D.F.R.	01/03/93	27m	460

TABELA A.4 – continuação

CÓD.	NOME	DATA	IDADE	lgE
30.	R.C.F.F.	19/09/92	4m	36
31.	G.F.C.	13/06/92	5m	144
32.	A.S.S.S.	03/09/91	4m	312
33.	F.C.S.	30/09/92	10m	192
34.	M.D.S.M.	14/11/92	16m	22
35.	L.A.S.	14/09/92	12m	20
36.	M.S.M.	14/07/92	30m	15
37.	R.A.T.	22/03/93	11m	45
38.	B.S.C.	30/07/92	25m	2,0
39.	D.R.P.	11/07/92	6m	48
40.	C.F.A.	20/11/91	11m	240
41.	F.A.M.	01/09/92	34m	160
42.	D.A.L.	05/12/92	8m	62
43.	R.N.	12/06/93	13m	8,0
44.	A.K.	18/01/94	10m	22
45.	T.M.L.	07/07/92	35m	45
46.	I.A.G.G.	04/12/92	15m	62
47.	K.P.R.	12/01/93	11m	44
48.	L.H.V.C.	15/07/92	7m	240
49.	A.D.M.	10/11/92	32m	280
50.	F.R.B.	30/07/92	11m	72
51.	W.R.R.	09/05/90	34m	980
52.	F.H.S.	30/03/93	7m	48
53.	H.A.B.	11/09/92	12m	18
54.	E.R.L.J.	18/06/93	7m	11
55.	L.D.S.	02/02/94	11m	92
56.	T.R.S.	15/12/92	6m	20
57.	L.C.B.	24/07/93	7m	114
58.	A.C.R.L.	30/09/92	12m	7,0
59.	J.R.R.O.	05/01/93	11m	132

TABELA A.4 – continuação

CÓD.	NOME	DATA	IDADE	IgE
60.	T.M.L.	03/06/93	8m	878
61.	M.B.	18/06/93	19m	184
62.	F.A.G.A.	12/05/93	8m	120
63.	G.T.F.	29/06/93	5m	18
64.	G.C.B.	30/07/93	10m	96
65.	M.F.	15/01/93	33m	230
66.	A.C.P.S.	27/01/93	16m	120
67.	H.F.	18/11/93	9m	238
68.	V.M.A.	21/11/92	16m	244
69.	B.F.P.F.	04/10/93	12m	22
70.	G.F.S.	20/03/93	9m	482
71.	H.K.O.	06/07/93	8m	72
72.	F.S.	15/08/93	8m	670
73.	A.T.C.	28/01/92	30m	170
74.	G.F.V.S.	10/08/93	4m	48
75.	G.V.B.	30/09/93	31m	12
76.	J.F.R.	17/08/93	6m	9,0
77.	J.H.C.A.S.	31/07/93	7m	441
78.	F.D.	14/05/93	9m	22
79.	F.O.S.	03/06/93	18m	7,0
80.	R.S.S.	14/07/93	14m	47

... * * ...

ANEXO 2

ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

EsopHogram Ver 5.7002
Serial # B8643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : ALLAN THADEU CHIARELLI

Date : 21/06/97

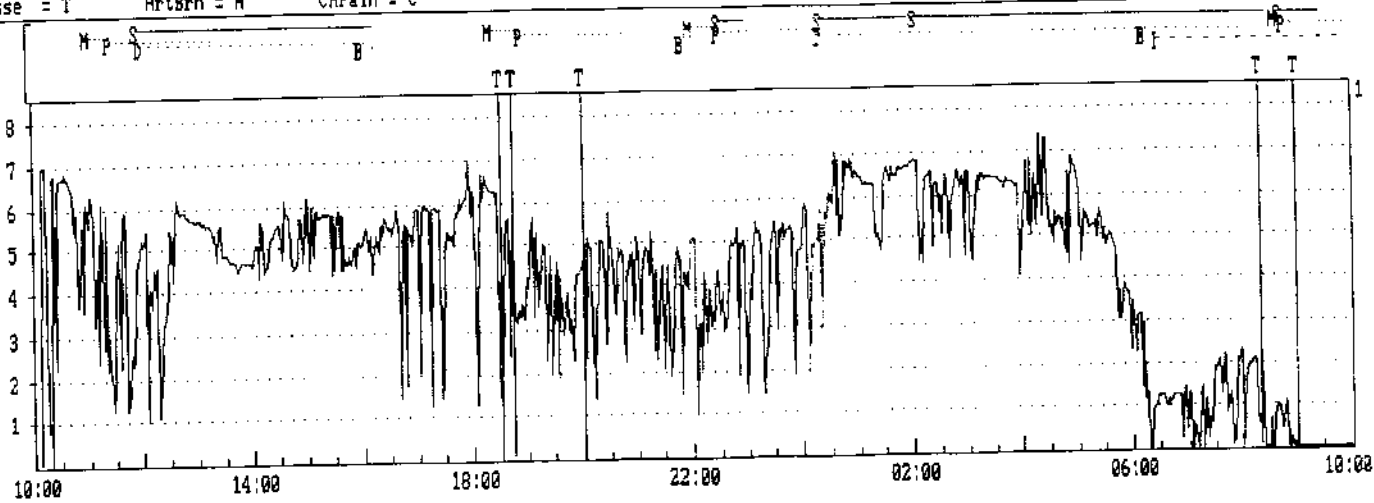
Patient ID# : 5 ANOS
Physician : M.PATIMA SERVIDONI A calibration was found
Assistant : TANIA QUINTELLA
Referring Physician : TANIA QUINTELLA

Comments : RGE NAO-GRAVE + SLC LEVE + LARINGITE REPETICAO
ATOPIA PESSOAL E FAMILIAR +

Signature :

ACID REFLUX		Total	Uprght	Supine	Meal	PostP	DORME	BRCSP	Tosse
Duration (HH:MM)		20:10	09:15	13:55	01:29	06:00	10:26	01:05	00:12
Number of reflux episodes (#)		101	86	17	21	55	12	6	3
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		3	2	1	1	1	1	2	0
Longest reflux episode (min)		36	6	36	6	6	36	15	1
Total time pH below 4.00 (min)		120	65	54	17	46	49	21	1
Fraction time pH below 4.00 (%)		9.9	11.8	8.3	18.7	12.9	7.9	33.0	6.7
Reflux Index (refl/hour)		5.6	10.5	1.7	17.5	10.5	1.2	8.2	16.4
Esophageal Clearance (min/refl)		1.1	0.7	2.9	0.5	0.7	3.8	2.4	0.2
Symptom Index (%)		100.0	75.0	100.0	100.0	100.0	100.0	66.7	56.7
Mean pH Value (pH)		5.6	5.4	5.7	5.2	5.1	5.8	4.5	5.5

Channel 1 = pH (pH)
Supine = S Meal = M PostP = P DORME = D BRCSP = B IGNORE = I
Tosse = T HrtBrn = H ChPain = C



ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

EsopHogram Ver 5.70C2
Serial # B8643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : JURGENS W. KLEINKE ALVES

Date : 02/10/97

Patient ID# :5a9m
Physician :TANIA QUINTELLA A calibration was found
Assistant :-
Referring Physician :

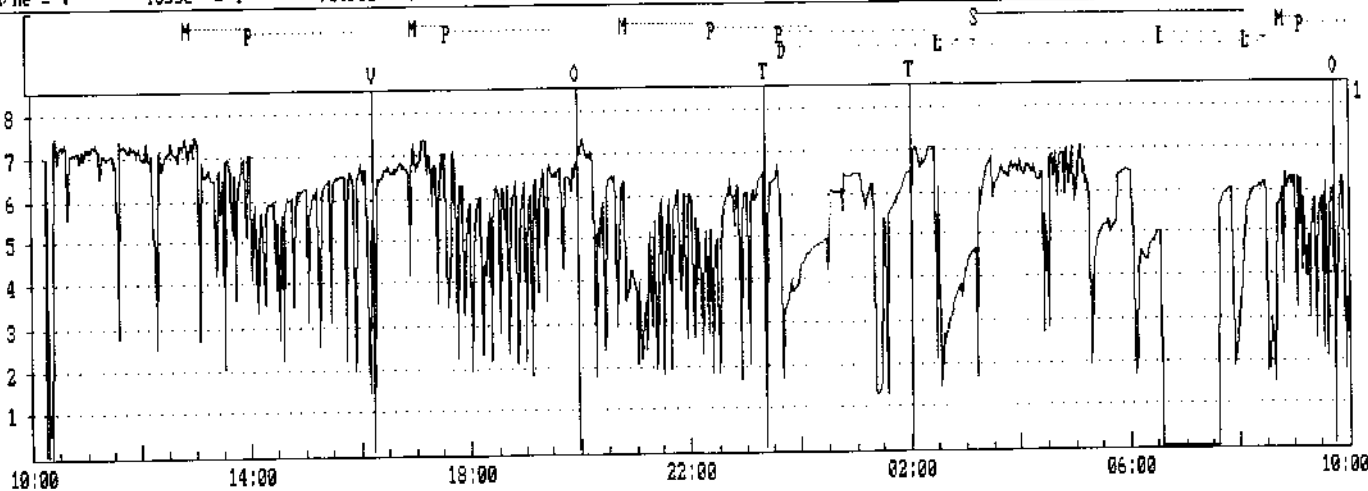
Comments : RGE TIPICO+SLC GRAVE + ATOPIA
TRATADO DE 5m A 1 ANO COM BOA RESPOSTA.
DESENVOLVEU ASMA LEVE. ULTIMA CRISE HA 2 ANOS.

Signature :

ACID REFLUX		Total	Uprght	Supine	Prone	Meal	PostP	LATER	DORME	Vom/Re	Tosse	Outros
Duration (HH:MM)		22:40	15:52	03:55	02:53	03:40	06:53	01:11	07:56	00:04	00:08	00:08
Number of reflux episodes (#)		87	77	5	6	28	39	3	13	1	2	1
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		5	2	1	2	0	1	2	5	0	0	0
Longest reflux episode (min)		25	24	10	15	3	15	24	25	0	1	1
Total time pH below 4.00 (min)		109	71	16	23	18	34	30	66	0	1	1
Fraction time pH below 4.00 (%)		8.0	7.4	6.6	13.2	8.0	8.2	42.3	13.8	8.3	15.0	13.3
Reflux Index (refl/hour)		4.2	5.2	1.4	2.4	8.3	6.2	4.4	1.9	15.0	17.1	8.6
Esophageal Clearance (min/refl)		1.2	0.8	2.9	3.3	0.6	0.8	5.8	4.4	0.3	0.5	0.9
Symptom Index (%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	50.0	50.0
Mean pH Value (pH)		6.1	6.2	6.0	5.6	6.2	5.8	4.5	5.6	5.8	5.7	6.2

Channel 1 = pH (pH)

Supine = S Meal = M PostP = P Prone = P IGNORE = I LATER = L DORME = D
Vom/Re = V Tosse = T Outros = O HrtBrn = H ChPain = C



ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

Esophogram Ver 5.70C2
Serial # E8643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : ROCHA, KARINA PACHECO

Date : 18/07/97

Patient ID# :5a4m
Physician :DRA. TANIA QUINTELLA A calibration was found
Assistant :DRA. M.FATIMA SERVIDONI
Referring Physician :DRA. TANIA QUINTELLA

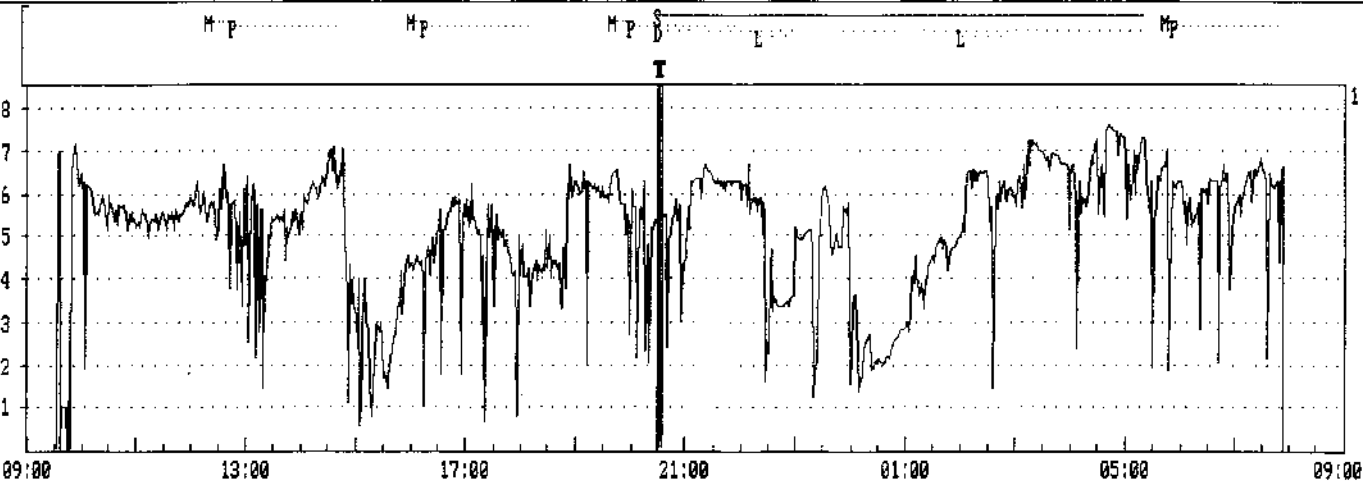
Comments : HA 3A:SBC GRAVE,PN REP,RGE OCULT: RxBED:GR 3, US=2
CINT:++,EDA:ESOF L, MIC=Eo. TTO.CLIN: BOA RESPOSTA
ALTA HA 2A. HA 6M PN+ASMA INCONTROLAVEL.CINT-ASP:+
Ige ELEV. RAST:+ ANT PAM:+ MK-II S-13

Signature :

ACID REFLUX		Total	Upright	Supine	Meal	PostP	DORME	LAT	Tosse
Duration (HH:MM)		22:10	13:20	08:50	01:10	08:00	08:50	01:40	00:24
Number of reflux episodes (#)		54	38	16	1	11	16	5	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		4	2	2	0	0	2	1	0
Longest reflux episode (min)		68	14	68	0	2	68	19	0
Total time pH below 4.00 (min)		153	53	101	0	9	101	24	0
Fraction time pH below 4.00 (%)		11.5	6.6	19.0	0.5	1.8	19.0	24.3	0.0
Reflux Index (refl/hour)		2.8	3.1	2.2	0.9	1.4	2.2	3.9	0.0
Esophageal Clearance (min/refl)		2.5	1.3	5.1	0.3	0.8	5.1	3.7	0.0
Mean pH Value (pH)		5.7	5.8	5.6	6.1	6.0	5.6	5.5	5.5
Acid Reflux Area Index (mpH/6)		833.6	497.5	1340.8	27.9	113.5	1340.8	854.7	0.0
Oscillatory Index (%)		3.0	2.5	3.7	0.7	1.1	3.7	6.1	0.0

Channel 1 = pH (pH)

Supine = S Meal = M PostP = P DORME = D LAT = L
Tosse = T HrtErn = H ChPain = C



ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : V.M.AMBROSIO

EsopHogram Ver 5.7002
Serial # 88643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

Date : 16/07 97

Patient ID# :5 ANOS
Physician :M.FATIMA SERVIDONI A calibration was found
Assistant :TANIA QUINTELLA
Referring Physician :TANIA QUINTELLA

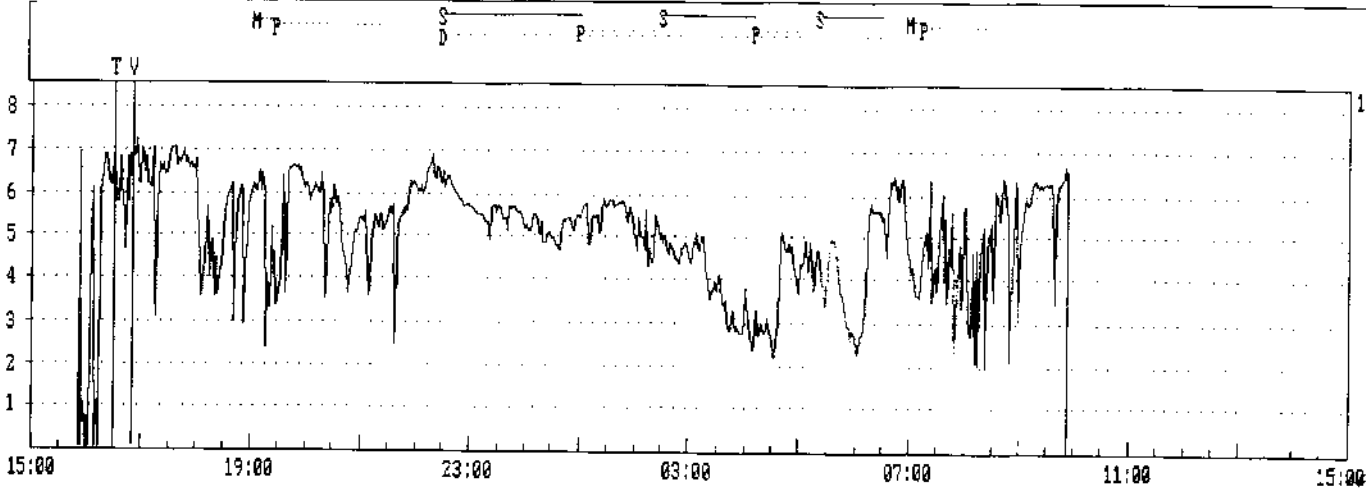
Comments : RGE OCULTO + SLC GRAVE EM ATOPICO
TTO. ANTI-RGE COM BOA RESPOSTA.
CINT-RGE ATUAL:+

Signature :

ACID REFLUX	Total	Uprght	Supine	Prone	Meal	PostP	DORME	Vom/Re	Tosse
Duration (HH:MM)	17:55	09:55	05:20	02:40	00:35	04:00	08:00	00:04	00:04
Number of reflux episodes (#)	42	38	3	3	4	21	4	0	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)	4	1	2	1	0	0	3	0	0
Longest reflux episode (min)	69	5	42	27	3	3	69	0	0
Total time pH below 4.00 (min)	145	41	74	31	4	20	105	0	0
Fraction time pH below 4.00 (%)	13.5	6.8	23.2	19.1	12.8	8.2	21.8	0.0	0.0
Reflux Index (refl/hour)	2.7	4.1	0.7	1.4	7.7	5.7	0.6	0.0	0.0
Esophageal Clearance (min/refl)	3.0	1.0	19.0	8.2	1.0	0.9	20.5	0.0	0.0
Symptom Index (%)	100.0	100.0	66.7	50.0	100.0	100.0	100.0	0.0	0.0
Mean pH Value (pH)	5.4	5.9	4.9	4.9	5.2	5.6	4.9	7.2	6.6

Channel 1 = pH (pH)

Supine = S Meal = M PostP = P Prone = P DORME = D
Vom/Re = V Tosse = T HrtBrn = H ChPain = C



ESOP PROGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

Esophogram Ver 5.70C2
Serial # B8643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : DIEGO RODRIGUES PONTES

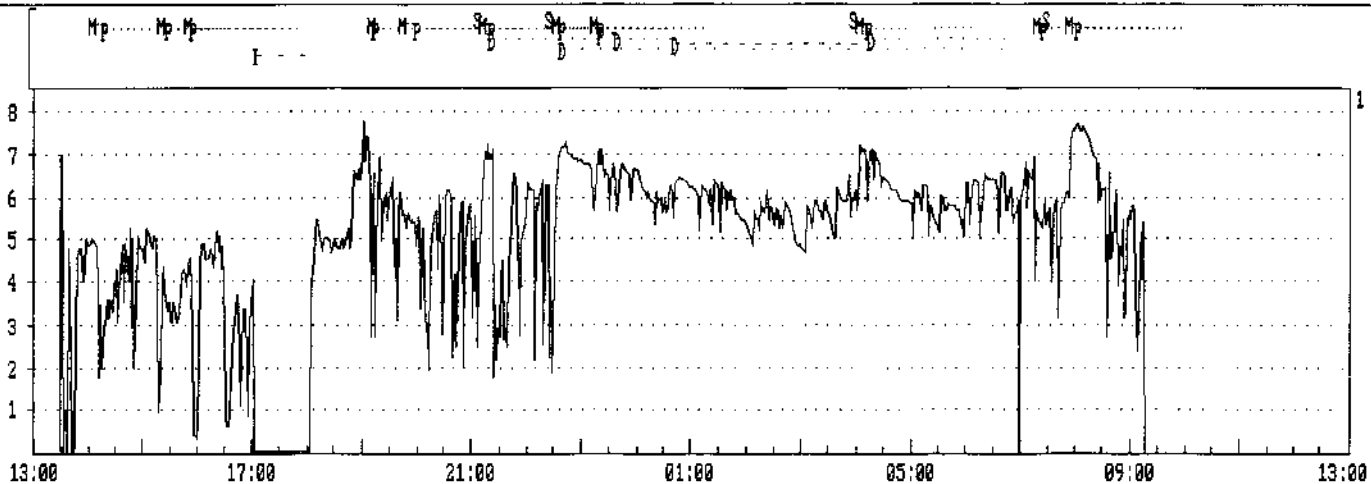
Patient ID# :5a10m
Physician :TANIA QUINTELLA A calibration was found
Assistant :
Referring Physician :TANIA QUINTELLA

Comments.: RGE OCULTO + SLC GRAVE + OMS + RA
TTO ANTI-RGE DOS 4 AOS 13 MESES, QDO. TYEEVE ALTA
ATUALMENTE ANOREXIA E BX. GANHO PONDERAL

Signature :

ACID REFLUX	Total	Upright	Supine	Prone	Meal	PostP	DLAT.E	DLAT.D	DORME
Duration (HH:MM)	18:35	18:01	00:15	00:19	01:37	11:40	05:30	03:14	08:11
Number of reflux episodes (#)	61	60	3	0	8	52	10	0	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)	3	3	0	0	0	3	0	0	0
Longest reflux episode (min)	19	19	1	0	1	19	2	0	0
Total time pH below 4.00 (min)	71	68	2	0	4	62	10	0	0
Fraction time pH below 4.00 (%)	6.3	6.3	14.7	0.0	4.4	8.8	2.9	0.0	0.0
Reflux Index (refl/hour)	3.5	3.6	13.8	0.0	5.2	4.9	1.9	0.0	0.0
Esophageal Clearance (min/refl)	1.1	1.1	0.6	0.0	0.5	1.1	0.9	0.0	0.0
Symptom Index (%)	100.0	85.7	50.0	0.0	27.3	72.7	33.3	0.0	0.0
Mean pH Value (pH)	5.9	5.9	5.7	7.0	6.3	5.8	6.2	5.9	6.2

Channel 1 = pH (pH)

Supine = S ----- Meal = M ----- PostP = P ----- Prone = P ----- DLAT.E = D ----- DLAT.D = D ----- DORME = D ----- IGNORE = I -----
HrtBrr = H ChPain = C

ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

EsopHogram Ver 5.70C2
Serial # E8643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : CIDES, BRUNA SANTOS Date : 26/02/97

Patient ID# : 6a8m
Physician : Dra. TANIA QUINTELLA A calibration was found
Assistant : Dra. Sissi de Estefano
Referring Physician : Dra. Tania Quintella

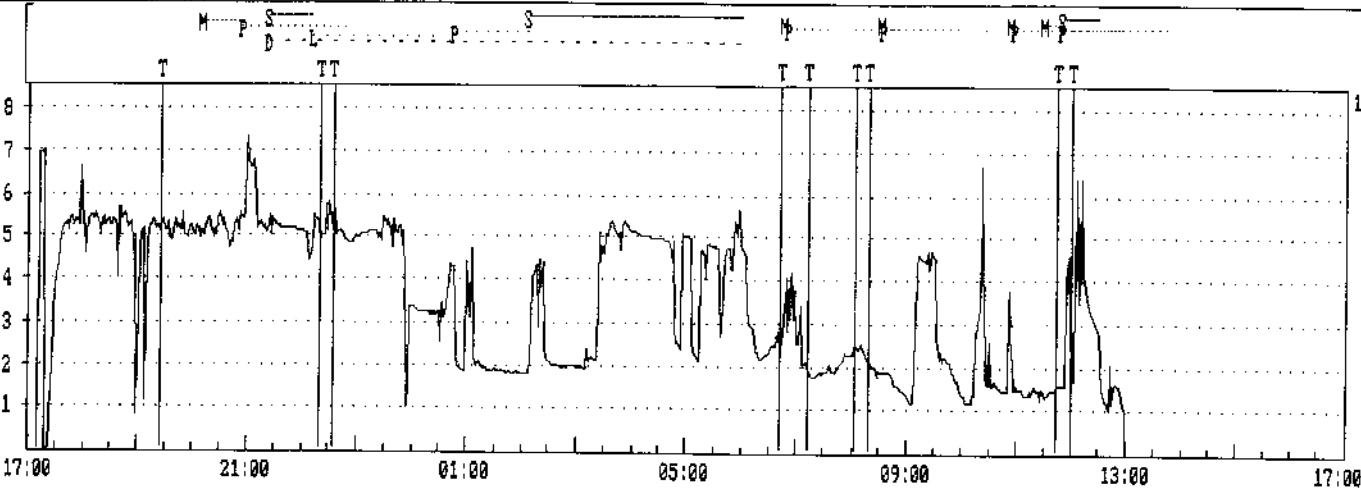
Comments : Sd.bebe chiador, RGE tratado ate 3 anos.
Assintomatica de 3 a 6 anos. Ha 3 mese infeccoes
repetidas: faringite, amigdalite purulenta, e
agora sinusobronquite.

Signature :

ACID REFLUX		Total	Uprght	Supine	Prone	Meal	PostP	LATER	DORME	Tosse
Duration (HH:MM)		19:38	12:57	05:21	01:20	01:11	07:25	02:36	08:37	00:36
Number of reflux episodes (#)		137	98	31	11	7	75	2	37	15
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		27	18	6	4	1	15	1	9	0
Longest reflux episode (min)		42	42	31	35	18	30	42	42	4
Total time pH below 4.00 (min)		515	350	100	65	22	246	43	184	17
Fraction time pH below 4.00 (%)		43.7	45.0	31.1	81.4	30.7	55.2	27.5	35.5	46.7
Reflux Index (refl/hour)		12.4	13.8	8.4	44.0	8.6	22.6	1.1	6.7	47.4
Esophageal Clearance (min/refl)		2.1	2.0	2.2	1.1	2.1	1.5	15.5	3.2	0.6
Mean pH Value (pH)		3.9	4.0	4.3	2.5	4.3	3.6	4.7	4.1	3.9
Acid Reflux Area Index (mpH/6)		4738.3	4911.4	3047.6	9841.5	4372.1	6431.0	1216.1	3442.7	4610.6
Oscillatory Index (%)		2.6	2.2	3.5	3.8	1.1	2.9	2.5	2.6	3.1

Channel 1 = pH (pH)

Supine = S Meal = M PostP = P Prone = P LATER = L DORME = D
Tosse = T Vom/Re = V Brosp = B Dor = D Outros = 0



ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

EsopHogram Ver 5.70C2
Serial # E8643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

Patient name : CHARLES EDUARDO SOUZA

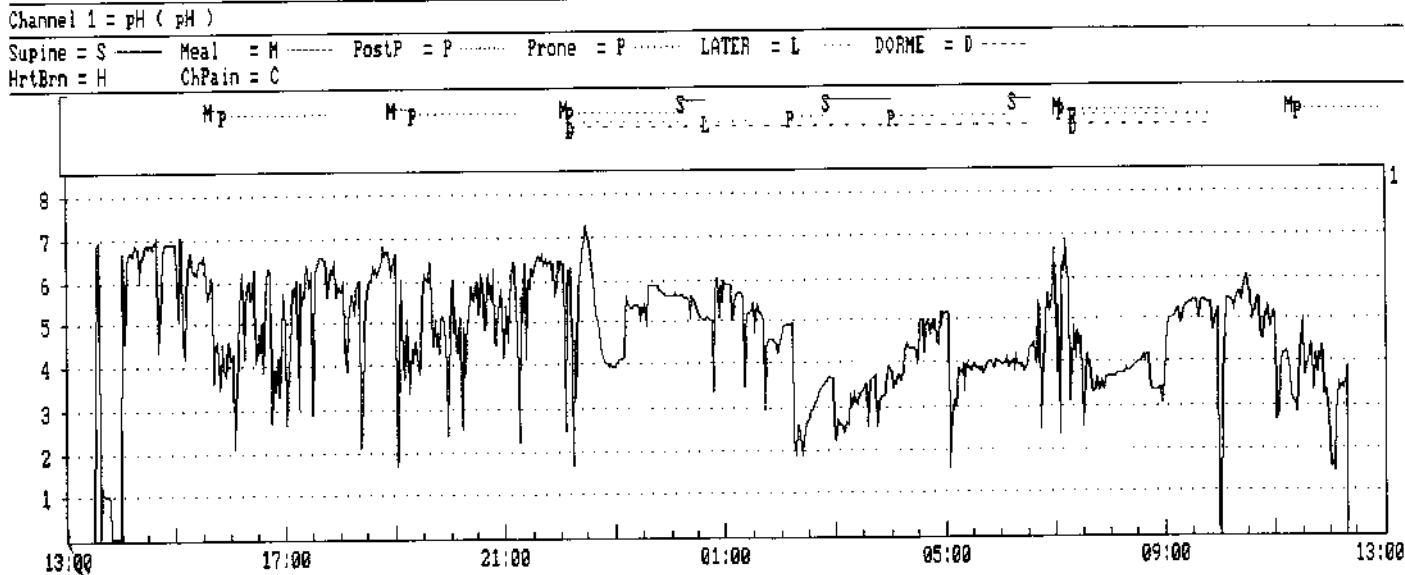
Date : 21/05/97

Patient ID# : 7 ANOS
Physician : TANIA QUINTELLA A calibration was found
Assistant :
Referring Physician : TANIA QUINTELLA

Comments : SBC+PNEUMONIA REPETICAO+OMAR/OMS TRATADO DE 1A2M
ATE 2 ANOS, COM BOA EVOLUCAO. DEPOIS COM 3ANOS
VOLTARAM OMAR/OMS E BCP HA 1 ANO. DOR EPIGASTRICA
E SENTE COMIDA SUBIR HA 6 MESES.

Signature :

ACID REFLUX		Total	Uprght	Supine	Prone	Meal	PostP	LATER	DORME
Duration (HH:MM)		22:30	15:09	01:58	05:23	00:57	08:53	03:27	10:54
Number of reflux episodes (#)		51	45	4	6	9	22	6	13
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		9	3	2	5	1	4	1	7
Longest reflux episode (min)		99	26	62	59	10	59	12	99
Total time pH below 4.00 (min)		308	90	73	144	16	122	13	231
Fraction time pH below 4.00 (%)		22.8	9.9	62.1	44.7	27.6	23.0	6.5	35.4
Reflux Index (refl/hour)		2.9	3.3	5.3	2.0	13.2	3.2	1.9	1.8
Esophageal Clearance (min/refl)		4.7	1.8	7.0	13.3	1.3	4.3	2.1	11.5
Symptom Index (%)		100.0	100.0	66.7	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Mean pH Value (pH)		5.1	5.6	4.0	4.2	5.2	5.1	5.4	4.6



ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : AYSLAN MARTINS, FELIPE

EsopHogram Ver 5.7001
Serial # 33643
Copyright : 1982-1994
Gastrosoft Inc.

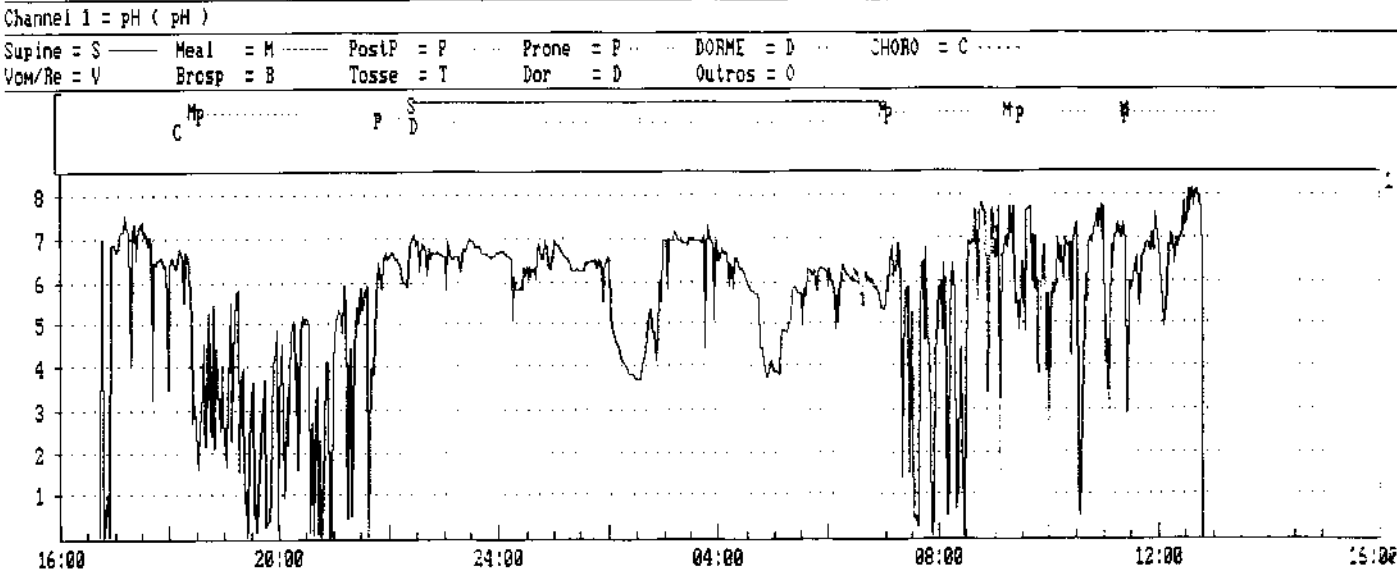
Date : 20.12.97

Patient ID# :7a5m
Physician :TANIA QUINTELLA A calibration was found
Assistant :
Referring Physician :TANIA QUINTELLA

Comments : RGE OCULTO + PNEUMONIAS DE REPETICAO + ATOPIA PESS
E FAM. RXEED: GR.3, CINT ++, EDA:ESOFAGITE + HIPO-
TONIA DE CARDIA (TODOS EM OUT.92). TTO. COM SUCES
SO. AGORA D.A.R. E NAUSEAS HA 1 MES.

Signature :

ACID REFLUX	Total	Uprght	Supine	Prone	Meal	PostP	DORME
Duration (HH:MM)	19:55	10:43	08:35	00:37	00:32	07:18	08:31
Number of reflux episodes (#)	63	58	5	0	5	42	5
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)	5	3	2	0	0	3	2
Longest reflux episode (min)	13	7	13	0	3	7	13
Total time pH below 4.00 (min)	121	96	25	0	5	70	25
Fraction time pH below 4.00 (%)	10.1	15.0	4.8	0.0	15.4	15.0	4.3
Reflux Index (refl/hour)	3.5	6.4	0.6	0.0	11.1	6.8	0.6
Esophageal Clearance (min/refl)	1.7	1.4	4.7	0.0	0.8	1.4	4.7
Mean pH Value (pH)	6.1	6.1	6.2	6.7	5.9	6.1	6.2
Acid Reflux Area Index (mpH/6)	870.3	1414.3	253.6	0.0	1035.3	1821.7	255.6
Oscillatory Index (%)	6.0	4.9	7.8	0.0	4.4	4.7	7.3



UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

EsopHogram Ver 5.70C1
Serial # B8643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : A.K.

Date : 08/03/97

Patient ID# : 3a4m
Physician : DRA. M. FATIMA SERVIDONI A calibration was found
Assistant : DRA. TANIA QUINTELLA
Referring Physician : DRA TANIA QUINTELLA

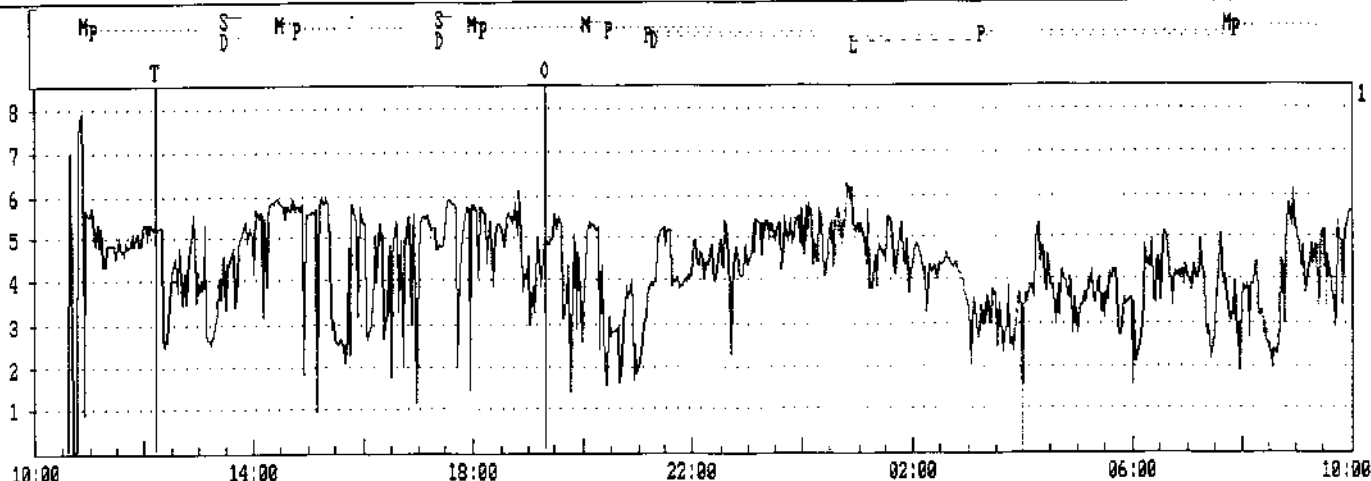
Comments : SD.BEBE CHIADOR PERENE + RGE C/ VOMT + OMAR/OMS
+ IgE E RASTs:NEG. ATOPIA FAM.+
RxBED: GRAU 3 , US-RGE: NEG.
BOA RESPOSTA AO TTO. CLINICO DESDE

Signature :

ACID REFLUX		Total	Upright	Supine	Prone	Meal	PostP	DORME	LATER	Tosse	Outros
Duration (HH:MM)		24:00	15:22	00:30	08:08	01:16	09:52	10:50	02:18	00:04	00:08
Number of reflux episodes (#)		88	68	3	19	5	52	25	4	0	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		15	10	0	6	1	9	6	1	0	0
Longest reflux episode (min)		56	18	1	38	7	17	56	17	0	0
Total time pH below 4.00 (min)		284	158	1	124	10	119	147	21	0	0
Fraction time pH below 4.00 (%)		19.7	17.1	4.0	25.5	12.7	20.0	22.5	13.4	0.0	0.0
Reflux Index (refl/hour)		4.6	5.3	6.2	3.1	4.5	6.6	3.0	2.1	0.0	0.0
Esophageal Clearance (min/refl)		2.6	1.9	0.4	4.9	1.7	1.8	4.5	4.5	0.0	0.0
Symptom Index (%)		100.0	100.0	50.0	100.0	60.0	100.0	66.7	100.0	0.0	0.0
Mean pH Value (pH)		4.9	5.1	5.2	4.6	5.3	4.9	4.7	4.8	5.6	5.2

Channel 1 = pH (pH)

Supine = S Meal = M PostP = P Prone = P DORME = D LATER = L
Tosse = T Outros = O HrtBrn = H ChPain = C



ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

EsopHogram Ver 5.0002
Serial # B8643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : MAICO PEREIRA DUARTE

Date : 19/06 97

Patient ID# : 6 ANOS
Physician : SISSI DE ESTEFANO A calibration was found
Assistant : TANIA QUINTELLA
Referring Physician : TANIA QUINTELLA

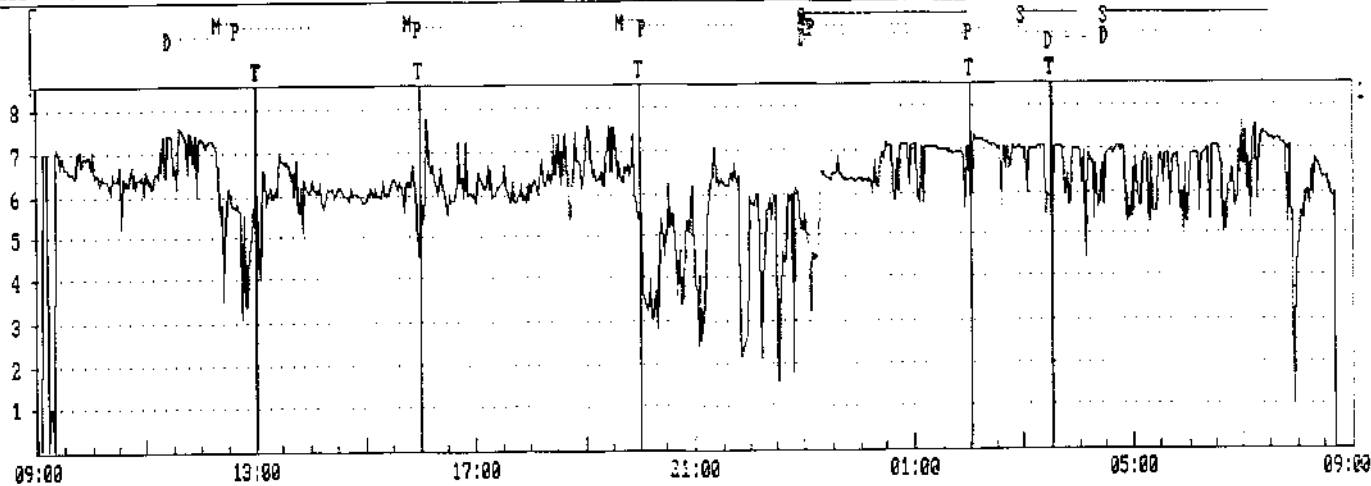
Comments : RGE + SLC GRAVE, ATOPIA PRESS. E FAM.:+
TTO. POR 1 ANO COM BOA RESPOSTA. ALTA HA 4a6m

Signature :

ACID REFLUX		Total	Uprght	Supine	Prone	Meal	PostP	DORME	DISPN	Tosse
Duration (HH:MM)		23:20	15:20	27:00	01:00	01:05	08:00	08:45	20:50	00:40
Number of reflux episodes (#)		20	19	1	0	2	14	1	0	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		2	2	0	0	0	2	0	0	0
Longest reflux episode (min)		8	8	1	0	1	8	1	0	0
Total time pH below 4.00 (min)		40	39	1	0	1	30	1	0	0
Fraction time pH below 4.00 (%)		2.9	4.3	0.2	0.0	1.5	6.2	0.2	0.0	0.0
Reflux Index (refl/hour)		0.9	1.3	0.1	0.0	1.9	1.9	0.1	0.0	0.0
Esophageal Clearance (min/refl)		2.0	2.0	0.9	0.0	0.5	2.0	0.9	0.0	0.0
Symptom Index (%)		100.0	66.7	33.3	0.0	50.0	50.0	33.3	0.0	0.0
Mean pH Value (pH)		6.6	6.5	6.8	7.1	6.3	6.2	6.9	6.9	6.3

Channel 1 = pH (pH)

Supine = S Meal = M PostP = P Prone = P DORME = D DISPN = D
Tosse = T HrtBrn = H ChPain = C



ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

EsopHogram Ver 5.70C2
Serial # R8643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : GABRIELA GARCIA LOPES

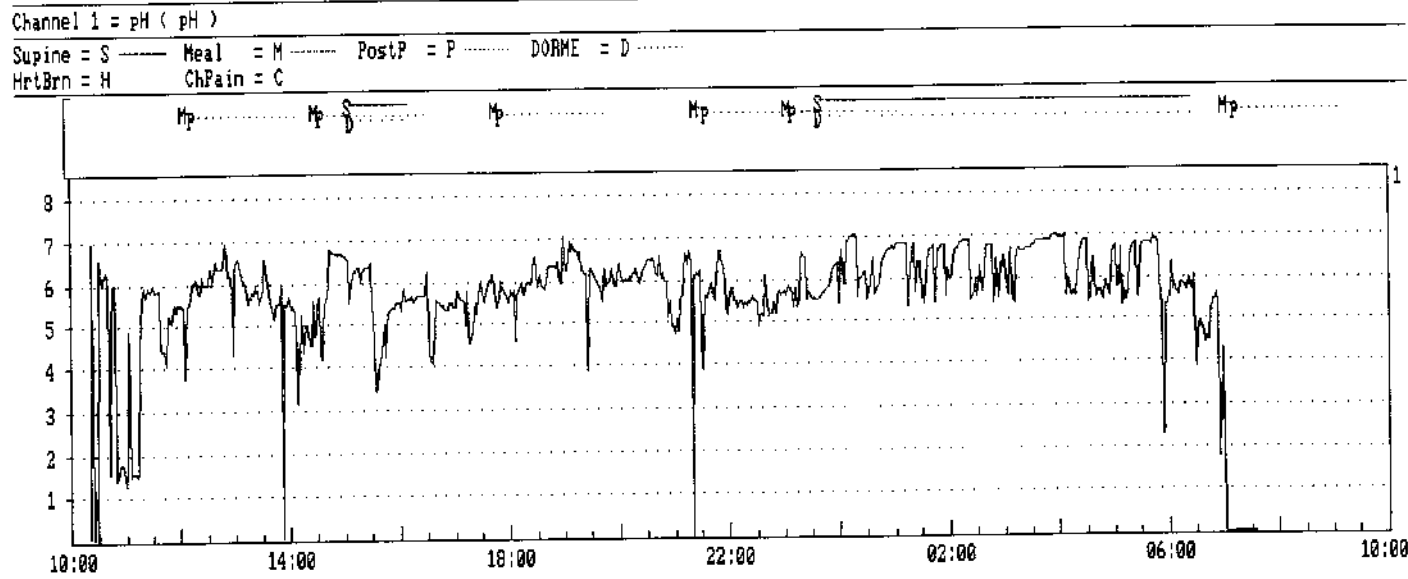
Date : 27/09/97

Patient ID# :6A6M
Physician :DRA. M.FATIMA SERVIDONI A calibration was found
Assistant :DRA. TANIA QUINTELLA
Referring Physician :DRA TANIA QUINTELLA

Comments : RGE + SLC + 5 BCP + ATOPIA. RGE C/ BOA RESPOSTA
TTO. ANTI-RGE COM BOA RESPOSTA. ALTA HA 3 ANOS
TEVE + 5 BCP, CRISES ASMA E RA. BEM HA 6 MESES.

Signature :

ACID REFLUX		Total	Uprght	Supine	Meal	PostP	DORME
Duration (HH:MM)		21:05	13:13	07:52	00:55	09:48	07:51
Number of reflux episodes (#)		12	10	2	2	4	2
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		2	2	0	0	0	0
Longest reflux episode (min)		12	12	3	0	3	3
Total time pH below 4.00 (min)		32	27	4	0	4	4
Fraction time pH below 4.00 (%)		2.5	3.4	0.9	0.8	0.6	0.9
Reflux Index (refl/hour)		0.6	0.8	0.3	2.2	0.4	0.3
Esophageal Clearance (min/refl)		2.6	2.6	2.1	0.2	0.9	2.1
Symptom Index (%)		100.0	100.0	100.0	33.3	50.0	100.0
Mean pH Value (pH)		6.0	5.9	6.4	5.6	6.2	6.4



ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

EsopHogram Ver 5.7002
Serial # 88643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : LUCAS DINIZ DOS SANTOS

Date : 01/08/97

Patient ID# :3A6M
Physician :DRA. TANIA QUINTELLA A calibration was found
Assistant :
Referring Physician :DRA. TANIA QUINTELLA

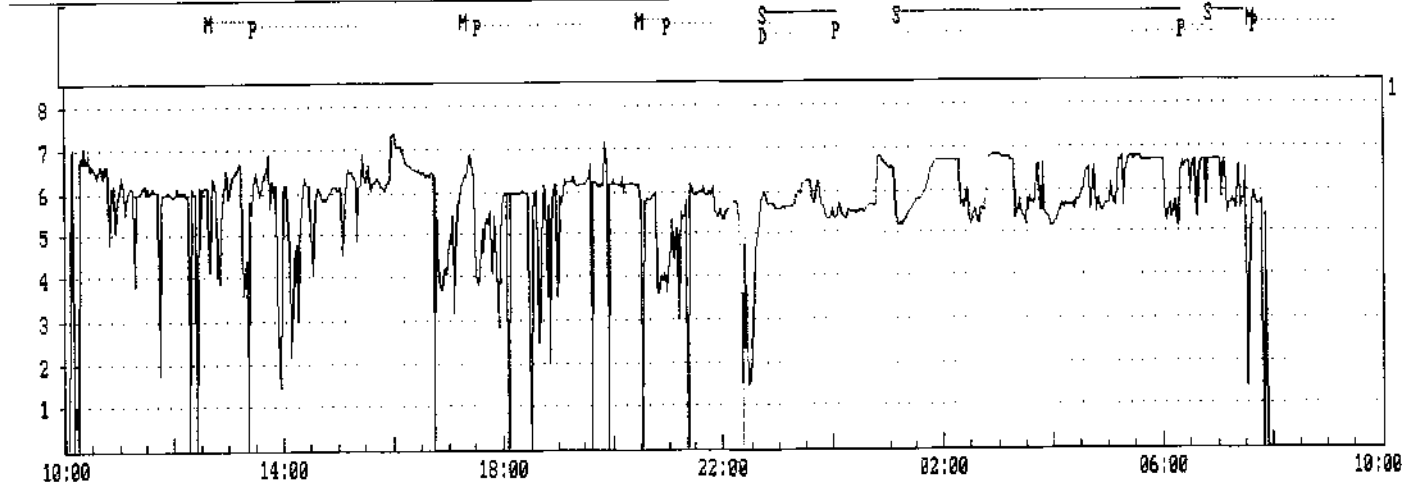
Comments : RGE + SLC + ATOPIA. BOA RESPOSTA AO TRATAMENTO
- IVAS(SIN/OMA) RECORRENTES E VOMITOS MATINAIS
ATUALMENTE: BBM HA 8 MESES.

Signature :

ACID REFLUX		Total	Upright	Supine	Prone	Meal	PostP	DORME
Duration (HR:MM)		21:40	12:55	07:11	01:34	01:38	06:15	08:45
Number of reflux episodes (#)		26	26	0	0	6	16	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		1	1	0	0	0	1	0
Longest reflux episode (min)		8	8	0	0	3	8	0
Total time pH below 4.00 (min)		31	31	0	0	6	19	0
Fraction time pH below 4.00 (%)		2.4	4.0	0.0	0.0	6.3	5.1	0.0
Reflux Index (refl/hour)		1.2	2.1	0.0	0.0	3.9	2.7	0.0
Esophageal Clearance (min/refl)		1.2	1.1	0.0	0.0	1.0	1.1	0.0
Symptom Index (%)		100.0	100.0	0.0	0.0	75.0	5.0	0.0
Mean pH Value (pH)		6.1	6.0	6.2	6.1	5.9	5.8	6.1

Channel 1 = pH (pH)

Supine = S Meal = M PostP = P Prone = P DORME = D
HrtBrn = H ChPain = C



ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

Esophogram Ver 5.70C2
Serial # B8643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : JOAO HENRIQUE C. ALMEIDA SILVA

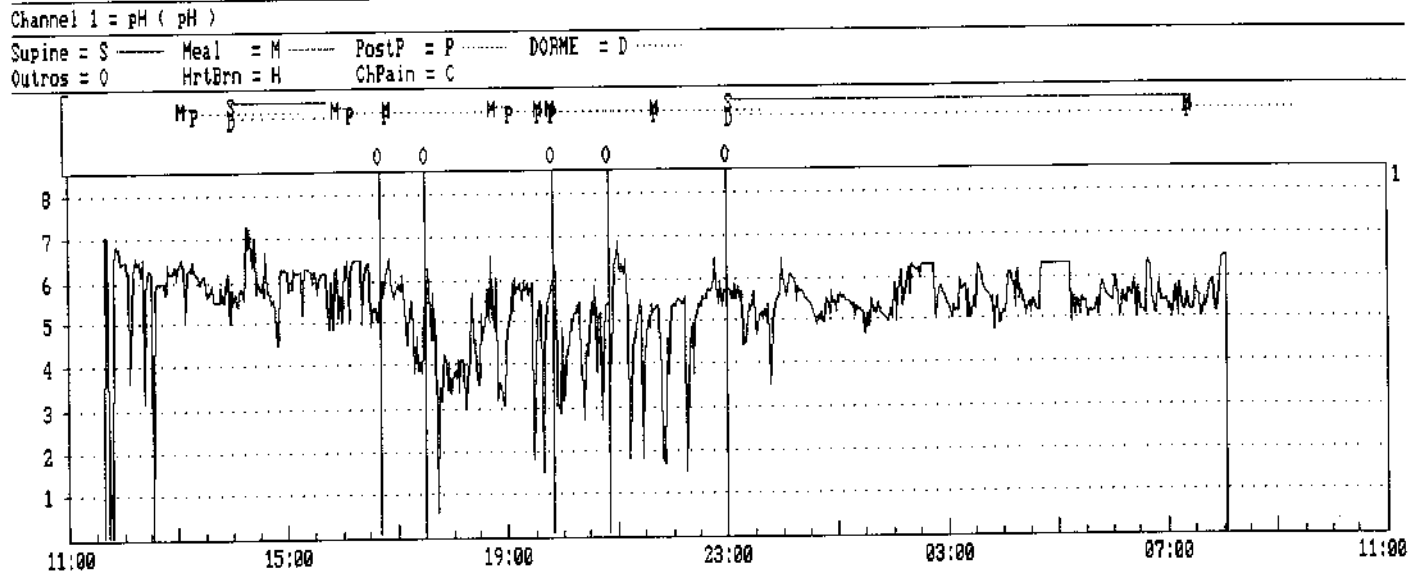
Date : 04/06/97

Patient ID# :3 anos
Physician :Dra. Sissi Estefano A calibration was found
Assistant :
Referring Physician :Dra. Tania Quintella

Comments : RGE + SLC EM ATOPICO. BOA RESPOSTA A TTO. RGE

Signature :

ACID REFLUX		Total	Uprght	Supine	Meal	PostP	DORME	Outros
Duration (HH:MM)		20:14	10:09	10:05	00:57	09:48	10:05	00:40
Number of reflux episodes (#)		33	32	1	3	27	1	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)		0	0	0	0	0	0	0
Longest reflux episode (min)		4	4	1	3	4	1	0
Total time pH below 4.00 (min)		30	29	1	3	26	1	0
Fraction time pH below 4.00 (%)		2.5	4.8	0.2	5.6	4.4	0.2	0.0
Reflux Index (refl/hour)		1.7	3.3	0.1	3.3	2.9	0.1	0.0
Esophageal Clearance (min/refl)		0.9	0.9	0.9	1.0	0.9	0.9	0.0
Symptom Index (%)		100.0	66.7	50.0	12.5	62.5	50.0	0.0
Mean pH Value (pH)		5.9	5.9	5.9	6.0	5.8	5.9	6.1



ESOPHOGRAM SUMMARY REPORT
PAGE 1

EsopHogram Ver 5.0002
Serial # B8643
Copyright (c) 1982-1994
Gastrosoft Inc.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Patient name : SENA

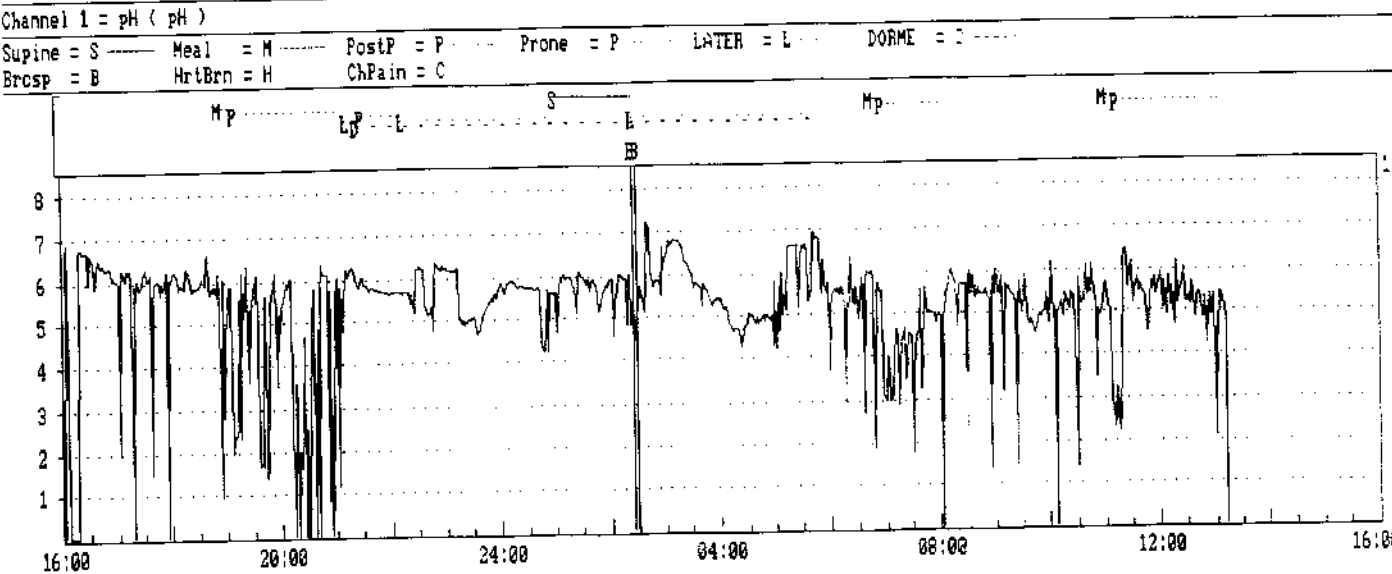
Date : 05/03/97

Patient ID# : 7 ANOS
Physician : TANIA QUINTELLA A calibration was found
Assistant :
Referring Physician : TANIA QUINTELLA

Comments : ASMA GRAVE ATOPICA+DAR+SINUSITE CRONICA.
RGE + SLC TTDO: BOA EVOLUCAO,ALTA HA 5 ANOS

Signature :

ACID REFLUX	Total	Upright	Supine	Prone	Meal	PostP	LATER	DORME	Brcsp
Duration (HH:MM)	21:01	18:51	01:25	00:45	00:43	05:57	06:21	08:21	00:08
Number of reflux episodes (#)	51	51	0	0	8	31	0	0	0
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)	1	1	0	0	0	1	0	0	0
Longest reflux episode (min)	5	5	0	0	3	5	0	0	0
Total time pH below 4.00 (min)	39	39	0	0	8	28	0	0	0
Fraction time pH below 4.00 (%)	3.1	3.5	0.0	0.0	18.1	7.7	0.0	0.0	0.0
Reflux Index (refl/hour)	2.5	2.8	0.0	0.0	13.7	5.7	0.0	0.0	0.0
Esophageal Clearance (min/refl)	0.7	0.7	0.0	0.0	0.8	0.8	0.0	0.0	0.0
Symptom Index (%)	100.0	66.7	0.0	0.0	100.0	100.0	0.0	0.0	0.0
Mean pH Value (pH)	5.8	5.8	5.9	5.8	5.6	5.6	5.9	5.9	5.5



ANEXO 3

01) No. : _____ HC : _____
02) NFC : _____
03) NOME : _____ SEXO : _____ COR : _____
04) NOME DOS PAIS : _____
05) ENDEREÇO : _____
06) TELEFONE : _____ RECADO : _____

07) NASCIMENTO : ____/____/____.

08) ADMISSÃO : ____/____/____.

09) ANTECEDENTES FAMILIARES / AMBIENTAIS:

	Asma	RnA	CjA	DmAt	UrtA	Tbc	Fumo
Irmão							
Pai							
Mãe							
Tios							
Avós							
Agregados:							

Quarto Cça: a) pó _____ b) môfo _____ c) no. pessoas: _____

Cond. Casa : _____

10) ANTECEDENTES PESSOAIS :

PARTO : ces fcp nl

PREMATURO ☐

PnRN ☐

APGAR : _____ PIG ☐

O₂ SUPL. ☐

SARI ☐

LEITE MAT. até: _____ meses.

Introd. leite artificial: _____ meses

ATOPIA : RnA ☐ CjA ☐ DmAt ☐ UrtA ☐ Estf ☐ LarE ☐

CIRURGIA : ☐ TIPO: _____

11) FORMA DE CUIDADOS DIÁRIOS :

casa ☐

creche atual/ ☐

creche ☐

creche anter/ ☐

12) IDADE AO DIAG. RGE : _____ meses

13) IDADE DO 1º CHIADO : _____ meses.

14) MORBIDADE PRÉ-DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO RGE

a) Regurg/Vômt.freq.

b) Diarréia freq.

c) Dific.p/ engordar

d) Tosse crônica

e) Tosse noturna

f) Tosse rouca

g) Rinação

h) Engasgos

i) Anemia

j) Hematêmese

k) Cr.apnéia

l) Cianose

m) IVAS freq.

n) Dist.sono

o) Chôro exag.

p) Anorexia

q) Estridor

r) Pos.anl cabeça

s) Solução exag.

x) N.D.A.

y) Outro: _____

	0	1	2	3	4	>4
t) otites						
u) pneumonias						
v) internações						

15) DESENCADEANTES DE CHIADO:

a) Inv.climática

b) IVAS

c) Inalantes

d) engasgo

e) vômito

f) decúbito

g) alimentar

h) choro

i) nenhum

16) No. DE EPISÓDIOS DE CHIADO: 17) FREQUÊNCIA DO CHIADO: a) diário/qse
b) até mensalc) ☒ cada 2 meses
d) cada 3-4 meses18) DURAÇÃO DO CHIADO : a) < 1 semana
b) 1 a 3 semanas

d) ≥ 1 mês

19) INTENSIDADE CHIADO: a) leve b) moderada c) grave

20) EXAME FÍSICO : Peso= _____ g Alt.= _____ cm PC= _____ cm
NCHS: p _____ p _____ Av.Nut: _____FR= FC= dispnéia ☐mucosa desc. ☐nariz:edema ☐sibilos ☐estridor ☐sinais OMA ☐hip/s.purl ☐estertores ☐hip.conj. ☐sinais OMS ☐palidez ☐roncos ☐21) TESTE C/ BRONCODILATADOR: fenoterol ☐inratrópio ☐

22) INVESTIGAÇÃO:

- a) Rx tórax : _____ = _____
 _____ = _____
 b) Rx E-E-D : _____ = _____
 _____ = _____
 c) Deglutogr: _____ = _____
 d) Ultrassom: _____ = _____
 e) Tecnécio: _____ = _____
 Rdt/pulmão: _____ = _____
 f) Esv. Gástr: _____ = _____
 g) Endoscop.: _____ = _____
 _____ = _____
 h) Biópsia : _____ = _____
 _____ = _____

23) TESTE DO SUOR: _____ : Na= _____ mEq/l Cl= _____ mEq/l

24) Hgm: GV= _____ SV=micr hipo
 GB= _____ SB= _____

25) VIROLOGIA : ADV: fC= _____ VSR: fC= _____ 26) RAST LV= _____ PRU/ml

27) IgA= _____ mg% IgM= _____ mg% IgG= _____ mg% IgE= _____ UI/ml

28) FOSFATASE ALCALINA= _____ 29) MANTOUX= _____

30) Eo NASAL: 1a. amt= _____ 2a. amt= _____ 3a. amt= _____

31) Sg OCULTO: 1a. amt= _____ 2a. amt= _____ 3a. amt= _____

32) PARASITOL: 1a. amt= _____ 2a. amt= _____ 3a. amt= _____

33) OUTROS: _____

34) DIAGNÓSTICOS:

- | | |
|----------|----------|
| a) _____ | f) _____ |
| b) _____ | g) _____ |
| c) _____ | h) _____ |
| d) _____ | i) _____ |
| e) _____ | j) _____ |

35) SCORE PRÉ-TTO: ☐

36) INDICAÇÃO TTO: ☐ CLÍNICO= _____ ☐ CIRÚRGICO= _____

- a) cisaprida
 b) bromopride
 c) anti-ácido
 d) ranitidina

TIPO: _____
 ANAT: _____

37) MORBIDADE PÓS-TTO: _____ ☐ CLÍNICO

☐ CIRÚRGICO

- a) Regurg/Vômt. freq.
- b) Diarréia freq.
- c) Dific.p/ engordar
- d) Tosse crônica
- e) Tosse noturna
- f) Tosse rouca

- g) Ruminação
- h) Engasgos
- i) Anemia
- j) Hematêmese
- k) Cr. apnéia
- l) Cianose

- m) IVAS freq.
- n) Dist. sono
- o) Chôro exag.
- p) Anorexia
- q) Estridor
- r) Pos. anl cabeça
- s) Soluços exag.
- x) N.D.A.

y) Outro: _____

NCHS: _____

	0	1	2	3	4	>4
t) otites						
u) pneumonias						
v) internações						

No. EPISÓDIOS DE CHIADO: ☐

FREQUÊNCIA DO CHIADO: a) diário/qse
b) até mensal

c) cada 2 meses
d) cada 3-4 meses

DURAÇÃO DO CHIADO : a) < 1 semana
b) 1 a 2 semanas

c) >2 a 3 semanas
d) ≥ 1 mês

INTENSIDADE CHIADO: a) leve b) moderada c) grave

_____ = _____

: _____ = _____

: _____ = _____

38) SCORE PÓS-TTO: a) CLÍNICO = ☐

b) CIRÚRGICO = ☐

39) CLASSIFICAÇÃO DA EVOLUÇÃO : boa ☐

má ☐

40)CIRURGIA P/ FRACASSO TTO CLÍN.: _____ TIPO: _____
ANAT: _____

41)MORBIDADE PÓS-TTO CIRÚRGICO: _____

- | | | |
|---------------------|--------------|-------------------|
| a)Regurg/Vômt.freq. | g)Ruminação | m)IVAS freq. |
| b)Diarréia freq. | h)Engasgos | n)Dist.sono |
| c)Difc.p/ engordar | i)Anemia | o)Chôro exag. |
| d)Tosse crônica | j)Hematêmese | p)Anorexia |
| e)Tosse noturna | k)Cr.apnéia | q)Estridor |
| f)Tosse rouca | l)Cianose | r)Pos. anl cabeça |
| | | s)Soluço exag. |
| | | x)N.D.A. |
| | | y)Outro: _____ |

	0	1	2	3	4	>4
t)otites						
u)pneumonias						
v)internações						

No.EPISÓDIOS DE CHIADO:

NCHS: _____

FREQUÊNCIA DO CHIADO: a) diário/qse
b) até mensal

c) cada 2 meses
d) cada 3-4 meses

DURAÇÃO DO CHIADO :a) < 1 semanac) >2 a 3 semanas
b) 1 a 2 semanas d) ≥ 1 mês

INTENSIDADE CHIADO: a)leve b)moderada c)grave

Rx E-E-D : _____ = _____

ENDOSCOPIA: _____ = _____

ESV.GÁSTR.: _____ = _____

42)SCORE PÓS-TTO CIRÚRGICO:

43)CLASS. EVOLUÇÃO PÓS-TTO CIRÚRGICO: _____ = boa má