

ANNA LIVIA DE CAMPOS MELLO

**AVALIAÇÃO DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS ATÓPICOS
GRAVES COM E SEM PNEUMONIAS RECIDIVANTES**

ORIENTADOR PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

Dissertação apresentada à Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção
do título de Mestre em Medicina,
área de Pediatria

**CAMPINAS
1999**

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

M489a

Mello, Anna Livia de Campos

Avaliação do refluxo gastroesofágico em crianças e adolescentes asmáticos atópicos graves com e sem pneumonias recidivantes / Anna Livia de campos Mello. Campinas, SP : [s.n.], 1999.

Orientador : José Dirceu Ribeiro

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

1. Refluxo gastroesofágico. 2. Asma em crianças. 3. Pneumonia.
I. José Dirceu Ribeiro. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

ANNA LIVIA DE CAMPOS MELLO

**AVALIAÇÃO DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS ATÓPICOS
GRAVES COM E SEM PNEUMONIAS RECIDIVANTES**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Este exemplar corresponde a versão final do
exemplar da Dissertação de Mestrado apresentada
à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de
Mestre em Pediatria.

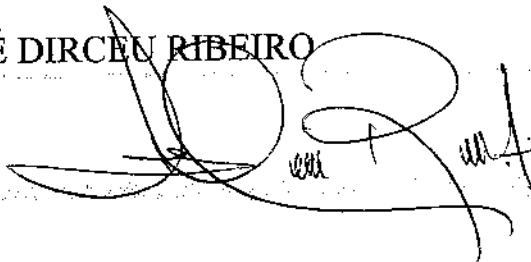
Campinas, 02 de dezembro de 1999.


Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro
Orientador

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: ANNA LIVIA DE CAMPOS MELLO

Orientador: Prof. Dr. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

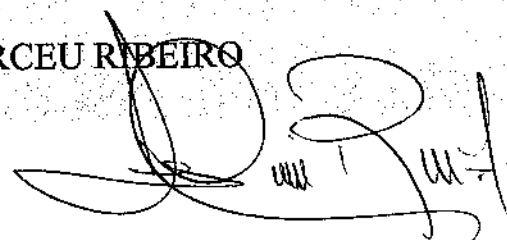
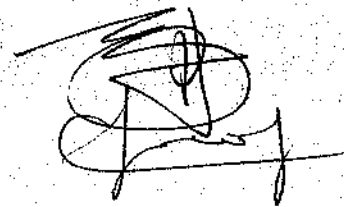


Membros:

1. Prof. Dr. JOAQUIM BUSTORFF-SILVA

2. Prof. Dr. CRISTINA MIUKI ABE JACOB

3. Prof. Dr. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO



**Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 02/12/1999

Dedico este trabalho,

Para Felipe, que me faz sorrir todos os dias.

Aos meus avós, pais e irmãos, obrigada.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, meu orientador, pelo apoio, a amizade e o estímulo que dedicou em toda minha formação como médica-residente e em todas as etapas deste trabalho. Toda minha gratidão e admiração.

Ao Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff-Silva pelo auxílio nos aspectos ligados à pHmetria.

À Prof. Dra Maria Marluce dos Santos Vilela e Prof Dr Antonio Condino Neto, do Setor de Imunologia-Alergia e Pneumologia Pediátrica da FCM-UNICAMP, pelas críticas e sugestões.

Aos colegas Dra Cristina Frias Sartorelli, Dra Nilcéia Lopes, Dra Mônica Freitas Leitão e demais colegas do Setor de Imunologia, Alergia e Pneumologia Pediátrica pelo incentivo e auxílio a este trabalho.

Aos colegas Dra. Margarida Maria de Castro Antunes, Dr. Cesar de Carvalho Tonello, Dr. Marcelo Brandão, Dra. Carolina Franscheschinelli e demais colegas na Residência Médica pelo apoio e incentivo.

A Ayrton Daniel Ribeiro Filho pelo apoio e incentivo em todas as etapas deste trabalho.

Aos amigos Heloisa Viscaino Pereira, Ronaldo Carvalho Araújo, Emmanuelle Bernard, Erica Tonello, Gérald Lucaussy e Patricia Delayti Telles, pela ajuda e amizade, sempre.

A Cleyde Moreira Silva, responsável pela análise estatística dos dados.

A Marise Mello Carnelossi Brunelli, bióloga do Laboratório de Pediatria, pela ajuda com os aspectos laboratoriais do estudo.

A Simone Cristina Ferreira, secretária da Subcomissão de Pós-Graduação em Pediatria do CIPED, pela ajuda em todas as fases do trabalho.

Ao Jone, secretário do Departamento de Pediatria pela ajuda e disponibilidade.

Aos médicos, docentes, residentes e enfermagem da Enfermaria de Pediatria do HC-UNICAMP pelo acesso aos pacientes internados e encaminhamento à pHmetria.

À Fundação de Auxílio à Pesquisa de Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro a essa pesquisa.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. <i>CONSIDERAÇÕES INICIAIS</i>	1
1.2. <i>REVISÃO DA LITERATURA</i>	1
1.2.1. <i>Refluxo gastroesofágico</i>	1
1.2.2. <i>Asma brônquica</i>	6
1.2.3. <i>Pneumonia</i>	13
1.2.4. <i>Tratamento da DRGE</i>	15
1.2.4.1. <i>Tratamento medicamentoso</i>	15
1.2.4.2. <i>Tratamento cirúrgico</i>	16
1.2.5. <i>Diagnóstico do RGE</i>	18
1.3. <i>JUSTIFICATIVA DO TRABALHO</i>	21
2. OBJETIVO.....	23
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	24
3.1. <i>CASUÍSTICA</i>	24
3.2. <i>FATORES DE INCLUSÃO</i>	24
3.3. <i>FATORES DE EXCLUSÃO</i>	24
3.4. <i>DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS</i>	25
3.5. <i>DELINEAMENTO DO ESTUDO</i>	27
3.6. <i>MONITORIZAÇÃO PROLONGADA DO PH ESOFÁGICO</i>	27
3.7. <i>ANÁLISE ESTATÍSTICA</i>	30
3.8. <i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	30
4. RESULTADOS.....	31
5. DISCUSSÃO.....	42
6. CONCLUSÕES	54
7. SUMMARY	55
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES.....	79

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 – Sintomas da DRGE.....	5
Quadro 2 – Prevalência de RGE em adultos asmáticos.....	7
Quadro 3 – Prevalência de RGE em crianças asmáticas	7
Quadro 4 – Mecanismos responsáveis pelas interações asma-RGE.....	8
Quadro 5 – Prevalência da DRGE em crianças com pneumonias recidivantes	13
Quadro 6 – Efeitos do tratamento medicamentoso do RGE na asma.....	15
Quadro 7 – Índice de RGE e percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4 em posição ortostática e supina. Grupo sem pneumonias de repetição.....	46
Quadro 8 – Índice de RGE e percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4 nos períodos diurno e noturno. Grupo com pneumonias de repetição.....	47

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de episódios de RGE nos grupos sem e com pneumonias recidivantes.....	37
Gráfico 2 – Número de episódios de RGE em posição supina nos grupos sem e com pneumonias residivantes.....	38
Gráfico 3 – Percentagem de tempo com pH inferior a 4 anos nos grupos sem e com pneumonias de repetição.....	39

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas, sintomas e história familiar de atopia nos grupos sem e com pneumonias recidivantes.....	32
Tabela 2 – Valores médios da contagem sanguínea de eosinófilos e dosagem sérica de imunoglobulinas nos grupos sem e com pneumonias recidivantes.....	33
Tabela 3 – Valores médios dos testes de função pulmonar nos grupos sem e com pneumonias recidivantes	33
Tabela 4 - História pregressa de bronquiolite, sarampo e coqueluche nos grupos sem e com pneumonias recidivantes	34
Tabela 5 - Incidência de sintomas gastrointestinais sugestivos de RGE nos grupos sem e com pneumonias recidivantes	35
Tabela 6 - Exposição ácida esofágica nos grupos sem e com pneumonias recidivantes..	36
Tabela 7 - Índice de refluxo durante o tempo total da monitorização do pH esofágico nos grupos sem e com pneumonias recidivantes	40
Tabela 8 - Índice de refluxo em posição supina nos grupos sem e com pneumonias recidivantes.....	40
Tabela 9 - Percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4 em posição supina nos grupos sem e com pneumonias recidivantes	40
Tabela 10 - Exposição ácida esofágica 120 minutos após as refeições nos grupos sem e com pneumonias recidivantes	41
Tabela 11 - Área abaixo da curva durante o tempo total de exame nos grupos sem e com pneumonias recidivantes	41

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Broncodilatador	BD
Doença do refluxo gastroesofágico	DRGE
Esfíncter esofágiano inferior	EEI
Esfíncter esofágiano superior	EES
Faculdade de Ciências Médicas	FCM
Hospital das Clínicas	HC
Hiperreatividade brônquica	HRB
Junção esôfagogastrica	JEG
Fluxo expiratório máximo a 25 % da CVF	MEF 25
Fluxo expiratório máximo a 50 % da CVF	MEF 50
Fluxo expiratório máximo a 75 % da CVF	MEF 75
Melhor valor pessoal	MVP
Monitorização prolongada de 24 horas do pH esofágico	Phmetria
Dose parcial de metacolina causando queda de 20% no FEV1	PD20
Pneumonias recidivantes	PR
Refluxo gastroesofágico	RGE
Relaxamento transitório do esfíncter esofágiano inferior	RTEEI
Universidade Estadual de Campinas	UNICAMP
Duração média do RGE duante o sono 120 minutos após as refeições	ZMD

RESUMO

Observamos a ocorrência de pneumonias recidivantes (PR) em alguns pacientes com asma atópica grave. Devido à alta prevalência de refluxo gastro-esofágico (RGE) em pacientes asmáticos, desenhou-se este estudo clínico-laboratorial descritivo prospectivo, com o objetivo de comparar os valores de monitorização do pH esofágico em escolares e adolescentes com asma atópica grave, com e sem PR. O estudo incluiu 44 crianças e adolescentes de 7 a 15 anos, 19 sem e 25 com PR que, após investigação laboratorial de rotina, testes alérgicos e prova de função pulmonar, foram submetidas ao exame de pHmetria de 24 horas. Os resultados foram agrupados em textos e tabelas para análise estatística. Os testes χ^2 ou Exato de Fisher apontaram evidência ou não de associação entre as variáveis estudadas e os testes de Wilcoxon ou t de Student para amostras independentes, diferenças entre os grupos. Os 2 grupos foram homogêneos em relação a idade, sexo, duração do aleitamento materno, tabagismo materno ou paterno, doenças pulmonares prévias, atopia familiar e doenças alérgicas concomitantes, dosagem das imunoglobulinas séricas e provas de função pulmonar. A monitorização do pH esofágico mostrou que pacientes com asma atópica grave e PR apresentam um número de episódios de RGE por hora estatisticamente superior do que pacientes com asma atópica grave sem PR tanto no tempo total de exame ($p = 0,043$ - Teste de Wilcoxon) quanto em posição supina ($p = 0,0091$ - Teste t de Student). A percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4 também foi estatisticamente superior no grupo com PR ($p = 0,00245$ - Teste t de Student). Os resultados mostram uma exposição ácida aumentada no período noturno em pacientes com asma grave e PR, assim como maior número de episódios de RGE. Estes achados justificam uma investigação mais precoce do RGE nestes pacientes.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações iniciais

Acredita-se que a primeira observação de que dificuldades respiratórias pudessem estar sob influência do trato digestivo data de 1776, quando Nicholas Rosen von Rosenstein, no seu livro *The Diseases of Children and their Remedies*, descreveu o que ele chamou de tosse gástrica da infância (Apud SONTAG, 1997). Em seguida, William Heberden em 1802 sugeriu que em asmáticos, “a respiração é mais curta e mais difícil após uma refeição” (Apud SONTAG, 1997), e Sir William Osler em 1892, em seu livro *The Principles and Practice of Medicine*, relatou que “paroxismos graves de asma podem ser induzidos quando o estômago é sobrecarregado, ou quando usados determinados tipos de alimentos”. (Apud RICHTER, 1996).

Entretanto, foi em 1946 que Mendelson provou, em seu estudo clássico sobre aspiração pulmonar durante o ato anestésico, que sintomas sugestivos de obstrução brônquica podem ser causados por aspiração do conteúdo gástrico. Em 1949, pneumonias recidivantes foram observadas por Belcher como complicação de processos esofagianos obstrutivos, levando o nome de “pneumonite por disfagia”.

Finalmente, em 1962, Kennedy abriu uma nova era sugerindo que o refluxo gastroesofágico “silencioso ou oculto” pode ser uma causa importante e pouco reconhecida de enfermidades pulmonares.

1.2. Revisão da literatura

1.2.1. Refluxo gastroesofágico

Refluxo gastroesofágico (RGE) é o termo usado para descrever o movimento retrógrado do conteúdo gástrico para o esôfago. O material do refluxo, que pode conter ácido, pepsina, ácidos biliares e enzimas pancreáticas pode irritar ou lesar tecidos não adaptados à presença destes materiais (VANDENPLAS, 1997).

O RGE pode ocorrer de maneira fisiológica em qualquer indivíduo. O termo *doença do refluxo gastroesofágico* (DRGE) tem sido utilizado para descrever o amplo espectro de distúrbios causados pelo RGE. A distinção entre RGE fisiológico e DRGE é feita em função da quantidade de refluxo observada, sendo que a DRGE se caracteriza por um aumento na frequência e intensidade do RGE ou seja, no número e/ou duração dos episódios de RGE (VANDENPLAS e col., 1993).

A função gastroesofágica normal é um mecanismo complexo que depende da motilidade esofágica, da contração e relaxamento do esfíncter esofágico inferior (EEI), da pressão média intraluminal do estômago e do esvaziamento gástrico. Mais de um destes fatores estão alterados nos indivíduos com RGE sintomático (FONKALSRUD, 1996).

A DRGE é portanto uma doença multifatorial, na qual os eventos iniciais ainda são desconhecidos. O ácido em contato com a mucosa esofágica é o evento central desta doença que se desenvolve quando a quantidade de ácido ultrapassa os mecanismos de defesa intrínsecos ao esôfago, levando ao aparecimento de sintomas.

Existem 3 mecanismos principais de defesa do esôfago contra a ocorrência de RGE.

O primeiro é constituído pela barreira anti-refluxo. Vários estudos indicaram que a competência da junção esôfago-gástrica parece estar relacionada a uma variedade de fatores, incluindo a pressão do EEI, o tamanho do esôfago intra-abdominal, os músculos da cardia gástrica, o mecanismo de pinça diafragmática no hiato esofágico e o ligamento frenoesofágico. Fatores mecânicos, como o aumento da pressão intra-abdominal, a diminuição da pressão intratorácica e o esvaziamento gástrico, também podem contribuir para a fisiopatologia do RGE (BOIX OCHOA, 1986; GUILL, 1995).

Apesar de pressões anormais do EEI terem sido registradas em uma pequena percentagem de pacientes com esofagite severa, a maioria dos pacientes com DRGE tem pressões do EEI dentro dos limites da normalidade. A ocorrência de RGE mostrou estar relacionada mais à presença de relaxamentos transitórios da pressão do esfíncter esofágico inferior (RTEEI) do que a pressões baixas do EEI (ORLANDO, 1997).

O RTEEI é portanto o mecanismo principal e mais frequente de RGE tanto em adultos (DENT e col., 1980) como em crianças (CUCCHIARA e col., 1993; KAWAHARA, DENT & DAVIDSON, 1997), e é definido como uma queda abrupta na pressão do EEI até o nível da pressão intragástrica, sem relação com a deglutição (FAUBION & ZEIN, 1998).

De 70 a 100% dos episódios de RGE em indivíduos sadios ocorrem durante o RTEEI. Os episódios restantes ocorrem durante relaxamentos do EEI relacionados com a

deglutição com peristalse primária ausente ou incompleta. Em pacientes com DRGE, os RTEEI representam 63 a 74% dos episódios de RGE (MITTAL, 1995).

O RTEEI não é uma resposta localizada do EEI, e se acompanha de contração dos músculos da faringe, de ondas peristálticas do esôfago não relacionadas com a deglutição e de inibição da atividade do diafragma crural. O RTEEI é induzido pela distensão gástrica, e diminui em posição supina e durante o sono. Os mecanismos neurais que controlam o RTEEI estão predominantemente sob influência do nervo vago, estimulado por receptores do fundo gástrico, faringe e laringe (MITTAL, 1995).

A segunda barreira de defesa esofágica é constituída pelo clareamento esofágico, que é definido como a habilidade do esôfago em clarear o ácido refluído com uma onda peristáltica. O tempo de exposição ao ácido irá determinar a presença e o grau de esofagite, e este tempo depende exclusivamente do clareamento esofágico (BOIX-OCHOA, 1986).

O clareamento esofágico está sob influência da gravidade, da peristalse e da secreção de bicarbonato na saliva e nas glândulas submucosas esofágicas. O volume salivar e a secreção de bicarbonato não diferem entre os indivíduos normais e os que tem DRGE. Alguns estudos sugeriram que a severidade da esofagite está relacionada à disfunção esofágica, com diminuição da amplitude da peristalse, o que pode retardar o esvaziamento esofágico levando a um clareamento prolongado (ORLANDO, 1997).

Finalmente, a resistência epitelial constitui a terceira barreira anti-RGE. Na DRGE, a habilidade do epitélio em resistir ao ácido está diminuída, e portanto a exposição

ao ácido leva mais facilmente à lesão das camadas superiores do epitélio. Em resposta à lesão o tecido aumenta sua replicação, produzindo as mudanças histológicas de hiperplasia celular basal (ORLANDO, 1997).

Manifestações usuais e apresentações atípicas da DRGE estão listadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Sintomas da DRGE

A. Manifestações esofágicas

Sintomas específicos

Regurgitação

Náusea

Vômito

Sintomas possivelmente relacionados ao vômito ou complicação do RGE*

Sintomas relacionados a anemia (anemia ferropriva)

Hematêmese e melena

Disfagia

Perda de peso ou baixo ganho ponderal

Dor epigástrica ou retroesternal

Dor torácica “ não-cardíaca *angina-like*”

Pirose e/ou queimação retrocardíaca ou faríngea

Plenitude pós-prandial

Irritabilidade geral (lactentes)

B. Apresentações atípicas

RGE relacionado a doença respiratória crônica (asma, laringite, faringite etc) **

Asma causada pelo RGE **

RGE causado pela asma **

Fibrose cística

Síndrome de Sandifer Sutcliffe

Ruminação

Apnéia, síndrome da morte súbita

C. Associado a anormalidades congênitas e/ou do sistema nervoso central

(Tumores intracranianos, paralisia cerebral, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor)

* Alguns destes sintomas podem ser causados por outros mecanismos

** De acordo com alguns autores, essas associações ainda são especulativas

Modificado de Vandenplas, 1997.

Estudos clínicos mostraram associação da DRGE e uma variedade de doenças do aparelho respiratório, incluindo asma (KENNEDY, 1962; MAYS, DUBOIS & HAMILTON, 1976; SONTAG e col., 1990b), pneumonia aspirativa (EULER e col., 1979;

St. CYR e col., 1986), tosse crônica (HARDING & RICHTER, 1997; ING, 1997; GASTAL e col., 1998), fibrose pulmonar intersticial (MAYS, DUBOIS & HAMILTON, 1976; TOBIN e col. 1998), bronquiectasia (EL-SERAG & SONNEMBERG, 1997), fibrose cística (CUCCHIARA e col., 1991; GUSTAFFSON e col., 1991), apnéia em neonatos (MEZZACARPA & COLLARES, 1999) e lactentes (TACH, 1997), displasia broncopulmonar neonatal (HRABOVSY & MULLETT, 1986), síndrome da morte súbita (ARIAGNO e col., 1982), e manifestações otorrinolaringológicas como laringite (TOOHILL & KUHN, 1997; HALSTEAD, 1999), estenose sub-glótica (KOUFMAN, 1991), estridor (VAN DEN ABBEELE, BRUHIER & NARCY, 1997; BOUCHARD e col., 1999), laringomalácia, granuloma e úlcera de corda vocal (HOGAN, 1997), sinusite (YELLON, 1997; BOTHWELL e col., 1999) e neoplasias de laringe (OLSON, 1997).

1.2.2. Asma brônquica

A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas caracterizada por obstrução reversível ao fluxo aéreo e aumento da reatividade das vias aéreas a vários estímulos (hiperreatividade brônquica – HRB). Manifesta-se com episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao acordar. No Brasil, dados recentes revelam uma prevalência da asma de 4,7% a 20,7% na faixa etária de 6 a 7 anos, e 4,8% a 21,9% na faixa de 13 a 14 anos (II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 1998).

A prevalência de DRGE é alta em asmáticos: 44 a 82 % dos asmáticos tem DRGE (Quadros 2 e 3), e 60 a 72% das crianças asmáticas (FOGLIA e col., 1980) e 43% dos adultos asmáticos (SONTAG e col., 1992) tem esofagite por RGE.

Quadro 2 – Prevalência de RGE em adultos asmáticos

Estudo	Prevalência de RGE/ Total de pacientes	Método diagnóstico
PERRIN-FAYOLLE e col., 1980	65% (150)	Esofagograma/manometria Endoscopia/Phmetria
DUCOLONÉ e col., 1987	57% (21)	Phmetria/cintilografia
SONTAG e col., 1990	82% (104)	Phmetria
HERVÉ e col., 1993	77% (53)	Phmetria
GASTAL e col., 1994	44% (27)	Phmetria
SCHNATZ e col., 1996	78% (54)	Phmetria
CAMPO e col., 1997	82%(17)	Phmetria
VINCENT e col., 1997	32% (105)	PHmetria
HARDING, 1999	64% (199)	Phmetria

Quadro 3 – Prevalência de RGE em crianças asmáticas

Estudo	Prevalência de RGE/ Total de pacientes	Método diagnóstico
DANUS e col., 1976	60% (43)	Esofagograma/manometria
EULER e col., 1979	59% (27)	Esofagograma/manometria Teste de Tuttle/endoscopia
BERQUIST e col., 1981	49% (59)	Esofagograma/manometria Teste de tuttle/endoscopia
HOYOUX e col., 1995	53% (54)	Phmetria
GUSTAFFSON e col., 1986	60% (55)	PHmetria/manometria
GUSTAFFSON e col., 1990	50% (42)	Phmetria
ANDZE e col., 1991	76% (142)	Phmetria
HAMPTON e col., 1991	79% (38)	Phmetria
TUCCI e col., 1993b	75% (36)	Phmetria
BALSON e col., 1998	73% (79)	Phmetria

Os valores de prevalência de RGE em asmáticos variam em função do método utilizado para o diagnóstico, e no caso da pHmetria, da técnica do exame, dos valores de normalidade e escore utilizados.

No entanto, apesar da associação entre asma e RGE ser reconhecida, o significado exato desta relação e suas implicações clínicas ainda permanecem controversos. Uma prevalência aumentada de RGE em asmáticos não indica por si só uma relação causal. O RGE pode causar ou agravar a obstrução brônquica e a mecânica pulmonar alterada na asma pode levar ao RGE (Quadro 4).

Quadro 4 – Mecanismos responsáveis pelas interações asma-RGE

RGE causando asma

Macroaspiração ou microaspiração do conteúdo gástrico
 Reflexo vagal
 Hiperreatividade brônquica
 Liberação de taquicinininas

Asma causando RGE

Aumento do gradiente de pressão transdiafragmático
 Retificação do diafragma pela hiperinsuflação crônica
 Uso de metilxantinas ou simpaticomiméticos
 Refluxo induzido pela tosse

Existem quatro mecanismos principais na patogênese da asma induzida ou agravada pelo RGE: microaspiração e macroaspiração após RGE, reflexo vagal, um sistema

vagal sensibilizado induzindo ou aumentando a hiperresponsividade brônquica e a liberação de taquicinininas.

A primeira teoria aventada foi a teoria da microaspiração. O melhor suporte experimental para esta teoria foi obtido em um estudo com gatos, que mostrou que a infusão traqueal de ácido leva a um aumento importante na resistência das vias aéreas, um efeito abolido por vagotomia prévia (TUCHMAN e col., 1984).

Em pacientes com doença respiratória crônica, a microaspiração foi demonstrada por cintilografia ou teste de perfusão ácida em 20 a 23% dos indivíduos. Na asma isoladamente, a porcentagem foi de 19% (McVEAGH, HOWMANN-GILES & KEMP, 1987; RUTH e col., 1993).

A monitorização simultânea do pH traqueal e esofágico mostrou que uma queda do pH esofágico seguida de diminuição do pH traqueal pode causar uma redução do pico de fluxo expiratório 10 vezes maior do que quando ocorre apenas queda do pH esofágico, documentando desta forma a via aspirativa (JACK e col., 1995).

A monitorização do esôfago proximal (na altura do esfíncter esofágico superior) no entanto apresentou resultados contraditórios. Em um estudo, a exposição ácida proximal mostrou relação com sintomas pulmonares, e foi considerada um marcador para broncoaspiração (SCHNATZ, CASTELL & CASTELL, 1996). No entanto, a exposição ácida proximal não se mostrou aumentada nos pacientes com doença respiratória (CUCCHIARA e col., 1995), e não está relacionada com diminuição significativa do pico de fluxo expiratório (EKSTRÖM & TIBBLING, 1987; HARDING e col., 1995), sugerindo

que, se a microaspiração existe, ela não ocorre em todos os pacientes asmáticos e não é a principal responsável pela obstrução brônquica induzida por ácido.

A segunda teoria envolve um reflexo vagal esôfago-brônquico. O esôfago e o pulmão possuem a mesma origem embrionária. Portanto, ácido no esôfago poderia estimular receptores ácido-sensíveis, iniciando um reflexo mediado pelo nervo vago através da inervação comum brônquica e esofágica.

Em estudos com animais, um reflexo broncoconstrictor ocorre quando o esôfago é distendido ou acidificado (MANSFIELD e col., 1981; MANSFIELD, 1995). Esta resposta reflexa desaparece quando o nervo vago é bloqueado. Os mesmos reflexos estão presentes em humanos (WRIGHT, MILLER & CORSELLO, 1990). O debate científico se resume em questionar qual a importância destes reflexos em piorar ou causar asma.

Em pacientes com asma e DRGE diagnosticada, a presença de ácido no esôfago distal pode produzir obstrução brônquica. Após a instilação de ácido clorídrico no esôfago (Teste de Bernstein), foi observada diminuição significativa da resistência pulmonar total (SPAULDING e col., 1982), do pico de fluxo expiratório (ANDERSEN, SCHMIDT & BUNDGAARD, 1986; SCHAN e col., 1994) e da função pulmonar (DAVIS, LARSEN & GRUNSTEIN, 1983; PERPINA e col., 1985; HERVÉ e col., 1986; HARDING e col., 1995).

Estes resultados não foram confirmados em outros estudos (EKSTRÖM & TIBBLING, 1989; TAN e col., 1990; WESSELING e col., 1993), e uma meta-análise realizada por Field em 1999 mostrou que em adultos os efeitos da perfusão ácida nas

provas de função pulmonar são mínimos, e não provam que o RGE assintomático possa contribuir para a piora da função pulmonar. Em alguns asmáticos, a perfusão ácida intraesofágica provocou paradoxalmente um aumento na ventilação por minuto explicando assim o paradoxo da ocorrência de sintomas respiratórios durante a perfusão ácida sem alteração na função pulmonar (FIELD, 1998b).

Um terceiro mecanismo pelo qual o RGE pode causar ou agravar a asma se baseia em mudanças na responsividade das vias aéreas.

Os pacientes com asma mas sem RGE diagnosticado não parecem apresentar diminuição significativa da função pulmonar após instilação de ácido no esôfago, mas apresentam hiperreatividade brônquica (HRB) a outros estímulos, como metacolina ou histamina (WILSON e col., 1985; HERVÉ e col., 1986).

Em 1997, foi demonstrado por LODI e col. que pacientes asmáticos com RGE tem evidências de disfunção autonômica. Nestes pacientes, o tônus vagal aumentado poderia ser parcialmente responsável pela responsividade aumentada das vias aéreas destes pacientes à acidificação esofágica.

Por último, foi sugerido que o agravamento da asma pelo RGE pode ser devido a inflamação neurogênica. O nervo vago contém não só fibras colinérgicas parassimpáticas como também fibras representando o sistema NANC (não-adrenérgico não colinérgico). O sistema excitatório NANC pode induzir obstrução brônquica através da liberação de taquicininas. A estimulação de receptores sensoriais das fibras C causaria um aumento na obstrução brônquica colinérgica através da liberação de mediadores inflamatórios como a

substância P. Em um estudo recente em animais, foi demonstrado que a estimulação ácida do esôfago leva à liberação pulmonar de taquicinininas causando contração do músculo liso, aumento da secreção brônquica e da permeabilidade vascular pulmonar, confirmando assim a presença de comunicações nervosas entre o esôfago e as vias aéreas, incluindo o nervo vago (HAMAMOTO e col., 1997).

Por outro lado, as alterações da mecânica pulmonar associadas à asma podem promover RGE.

Este conceito foi sugerido por estudos clínicos que mostraram uma redução nos sintomas gastrointestinais de RGE quando os pacientes com asma e RGE recebem tratamento medicamentoso para a asma (SINGH & JAIN, 1993), e confirmado em estudos mostrando um aumento do RGE em asmáticos durante provocação brônquica com metacolina (MOOTE e col., 1986), apesar de que com broncoespasmo leve não foi encontrado aumento na ocorrência de RGE (EKSTRÖM & TIBBLING, 1989b).

Um mecanismo importante nestes pacientes é o aumento no gradiente de pressão transdiafragmática. Normalmente, a pressão no estômago é positiva em relação à pressão no esôfago. A tosse causa um aumento acentuado na pressão intragástrica e frequentemente leva a um RGE de stress, até mesmo em indivíduos saudáveis (YOUNG & REYNOLDS, 1998). Além disso, durante um episódio de obstrução brônquica, a pressão negativa pleural pode aumentar o gradiente entre o tórax e a cavidade abdominal promovendo RGE. Este gradiente que em condições normais é de 4 a 8 cm de H₂O pode atingir 30 cm na asma (BOYLE e col., 1985; MANSFIELD, 1995).

O tônus do esfínter esofágico inferior (EEI) tem dois componentes: um componente tônico intrínseco ao esfínter e um componente respiratório mantido pela contração do diafragma crural (BOYLE e col., 1985b). Portanto, já que o diafragma está diretamente envolvido na manutenção da barreira anti-refluxo, seu achatamento geométrico observado durante a obstrução brônquica pode dificultar sua performance promovendo RGE.

Em relação à terapia broncodilatadora, a teofilina pode aumentar a secreção ácida e diminuir o tônus do EEI. No entanto, em vários estudos clínicos não foi demonstrado alteração da função esofágica em pacientes asmáticos em uso de teofilina (BERQUIST e col., 1984; HUBERT e col., 1988; HARDING, GUZZO & RICHTER, 1999) ou beta 2-agonistas (SONTAG e col., 1990; SONTAG e col., 1990b; O'CONNELL e col., 1990; MICHOUUD e col., 1991).

1.2.3. Pneumonia

A ocorrência de pneumonias recidivantes é certamente uma complicação bem conhecida da DRGE. Esta associação foi descrita principalmente no grupo pediátrico (Quadro 5), mas foi encontrada também em adultos (DE MEESTER e col., 1990; PATTI, DEBAS & PELLEGRINI, 1992; EL-SERAG & SONNEMBERG, 1997).

Quadro 5 – Prevalência da DRGE em crianças com pneumonias recidivantes

Estudo	Prevalência de RGE/ Total de pacientes	Método diagnóstico
EULER e col., 1979	62%(28)	Esofagograma/Teste de Tuttle Manometria/Endoscopia
BOONYAPRAPA e col., 1980	25%(30)	Cintilografia
BERQUIST e col., 1981	46%(63)	Esofagograma/ Teste de Tuttle Manometria/Endoscopia
EULER & BYRNE, 1981	54%(11)	Phmetria
TUCCI e col., 1993	57%(14)	Phmetria
BLECKER, 1995	67%(42)	Phmetria

Nas crianças, as pneumonias são freqüentemente multilobulares, em contraste com os pacientes sem evidência de RGE (EULER & BYRNE, 1981).

Os mecanismos causais incluem a aspiração do conteúdo gástrico ou a aspiração de bactérias do trato digestivo superior. O refluxo do conteúdo gástrico causa lesão pulmonar através de 3 mecanismos: 1) inflamação neutrofílica aguda devido ao ácido gástrico; 2) reação de corpo estranho às partículas alimentares consistindo de células mononucleares com formação de granuloma; 3) infecções pulmonares causadas pela aspiração do material orofaríngeo (FAUBION & ZEIN, 1998).

1.2.4. Tratamento da DRGE

1.2.4.1. Tratamento medicamentoso

Na tentativa de estabelecer uma relação causal entre DRGE e a asma, foram realizados estudos clínicos avaliando a evolução clínica de crianças e adultos asmáticos após tratamento com cimetidina, ranitidina ou omeprazole (Quadro 6).

Quadro 6 – Efeitos do tratamento medicamentoso do RGE na asma

Estudo	N	Tratamento	Resultado
KJELLEN e col., 1981	62	Conservador	Sem melhora PFP ↓ sintomas
GOODALL e col., 1981	18	Cimetidina, 1g/dia, 6 semanas	Sem mudança na PFP e PEF ↓ sintomas noturnos
HARPER, e col., 1987	15	Ranitidina, 300 mg/dia, 8 semanas	↑ FEV 1, ↑ FEV 1/FVC ↓ sintomas noturnos
EKSTRÖM e col., 1989	24	Ranitidina 300 mg/dia 4 semanas Vs placebo	Sem mudança na PFP, PEF e PC20 ↓ sintomas noturnos
GUSTAFFSON e col., 1992	37	Ranitidina 300 mg/dia 4 semanas	Sem mudança na PFP, PEF e PC20 ↓ sintomas noturnos
FORD e col., 1994	11	Omeprazole 20 mg/dia 8 semanas vs placebo	Sem mudança PFP ou sintomas
MEIER e col., 1994	15	Omeprazole 40 mg/dia 6 semanas Vs placebo	Sem mudança PFP e PEF
HARDING e col., 1996	30	Omeprazole 20 mg/dia 12 semanas	↑ FVC, FEV1, FEV 25-75 e PEF ↓ sintomas
BOEREE e col., 1998	36	Omeprazole 40 mg/dia 12 semanas Vs placebo	Sem mudança PFP ou sintomas
LEVIN e col., 1998	9	Omeprazole 20 mg 8 semanas Vs placebo	↑ PEF sem mudança PFP ↓ sintomas

A maioria dos estudos demonstra melhora clínica dos pacientes com diminuição dos sintomas da asma e da necessidade do uso de broncodilatadores. Paradoxalmente, chama a atenção o fato de que nos estudos realizados em duplo-cego versus placebo não houve melhora da função pulmonar (MEIER e col. 1994; BOEREE e col., 1998), ou apenas aumento discreto do pico de fluxo expiratório (LEVIN, SPERLING & QUAID, 1998).

Uma meta-análise publicada por FIELD & SUTHERLAND em 1998 reuniu 12 estudos clínicos com um total de 326 pacientes asmáticos tratados para RGE. Houve melhora dos sintomas respiratórios em 69% dos casos, redução do uso de broncodilatadores em 62%, aumento apenas do PEF noturno em 26% dos indivíduos e a espirometria se manteve inalterada, ou com efeitos mínimos.

O desafio para os pesquisadores no futuro será portanto de explicar essa melhora sintomática sem alteração da função pulmonar, e identificar que subgrupo de asmáticos irá se beneficiar da terapia medicamentosa anti-RGE.

1.2.4.2. Tratamento cirúrgico

Em relação ao tratamento cirúrgico do RGE, foi relatada melhora sintomática parcial ou total dos sintomas em até 76% dos pacientes com doença respiratória crônica após gastropexia ou fundoplicatura (JOLLEY e col., 1980; SONTAG & col, 1987; SONTAG e col., 1990).

FOGLIA e col., em 1980 realizaram fundoplicatura em 89 crianças de 1 a 19 anos, sendo 34 com pneumonias de repetição. Destas, 87% não apresentaram recidiva de pneumonia após a cirurgia. Da mesma forma, RIBET em 1989 estudou 66 crianças com sintomas respiratórios submetidas a cirurgia para RGE, das quais a maioria (40 casos) apresentava pneumonias de repetição. A melhora dos sintomas respiratórios foi total em 78% dos indivíduos e parcial em 16%.

DE MEESTER em 1990 estudou 17 adultos com tosse, persistente, sibilos e/ou pneumonias recidivantes, com RGE diagnosticado à pH-metria e submetidos à cirurgia. Melhora sintomática foi observada apenas nos pacientes com motilidade esofágica normal.

Em relação à asma, ANDZÉ em 1991 encontrou melhora clínica em 29/33 crianças asmáticas tratadas cirurgicamente para RGE, com resultados superiores para os pacientes com sintomas digestivos da DRGE.

Em adultos, a fundoplicatura realizada em asmáticos com RGE resultou em melhora sintomática da asma, e particularmente em diminuição do uso de corticosteróides sistêmicos (SPIVAK e col., 1999). No entanto, PERRIN-FAYOLLE em 1989 encontrou melhora completa dos sintomas respiratórios em apenas 25% dos pacientes com asma submetidos a cirurgia, sugerindo que a fundoplicatura em asmáticos com RGE deve ser reservada para casos de asma grave, de difícil controle, e complicada por RGE com esofagite.

1.2.5. Diagnóstico do RGE

Os testes mais comumente usados são a pHmetria esofágica, a radiografia contrastada do esôfago, a cintilografia gastroesofágica e endoscopia digestiva alta.

O esofagograma é geralmente o exame mais acessível, e é sensível em demonstrar compressões extrínsecas por anéis vasculares ou má rotação. Para o diagnóstico da DRGE, esta técnica apresenta uma sensibilidade baixa com frequentes falso-positivos e falso-negativos (LEVINE & LAUFER, 1993).

A ultrassonografia foi recentemente proposta para o estudo do RGE. Este exame não invasivo parece ser uma técnica interessante para o estudo do esvaziamento gástrico. Além disso, a medida do segmento intra-abdominal do esôfago mostrou estar relacionada à presença de esofagite (ANTUNES e col., 1998).

A cintilografia gastroesofágica permite demonstrar refluxo ácido e não-ácido e detectar aspiração pulmonar do conteúdo gástrico, mas esta técnica apresenta algumas desvantagens. A quantidade de radioatividade presente no pulmão geralmente é muito pequena para ser detectada. Além disso, a ausência de evidência isotópica de aspiração não exclui que o paciente possa apresentar aspiração, já que a aspiração não ocorre necessariamente após cada refeição (VANDENPLAS, 1992b). Quando avaliada simultaneamente com a pHmetria, a cintilografia mostra um maior número de episódios de RGE, provavelmente por permitir detectar episódios mais curtos de RGE, assim como RGE não ácido (VANDENPLAS, DERDE & PIEPSZ, 1992).

A endoscopia digestiva alta é a técnica de escolha para detectar esofagite, mas não é sensível em diagnosticar RGE, já que nem todos os pacientes com DRGE apresentam esofagite. Malformações anatômicas como hérnia de hiato podem também facilmente serem detectadas por esta técnica (MEYERS e col., 1985).

A manometria esofágica não é um método diagnóstico para RGE, mas é a técnica mais apropriada para documentar os mecanismos de RGE (CUCCHIARA e col., 1991b).

A phmetria se tornou o método preferido para quantificar o refluxo gastroesofágico. O método foi padronizado por JOHNSON & DEMEESTER em 1974, e permite quantificar o tempo em que a mucosa esofágica está exposta ao suco gástrico, medir a competência do esôfago em clarear o ácido refluído e uma correlação dos episódios de RGE com os sintomas.

Um eletrodo é posicionado no esôfago 3 a 5 cm acima da JEG (junção esôfagogastrica), e conectado a um cabo coaxial de registro contínuo.

A monitorização contínua do pH por um período de 24 horas permite medir o efeito de várias atividades fisiológicas sobre o RGE durante um ciclo circadiano completo. A monitorização é feita sem o uso de medicação analgésica e com o paciente participando da maioria das suas atividades diárias incluindo alimentação, jejum, sono, limitado apenas pela presença do eletrodo e do aparelho de registro.

A duração média do RGE durante o sono foi recomendada como um método útil para identificar sintomas respiratórios e pode ser causado pelo RGE em crianças de todas as idades (JOLLEY e col., 1981; HALPERN e col., 1991).

O valor fisiológico do pH esofágico varia de 5,5 a 7. Um episódio de RGE é definido como uma queda do pH abaixo de 4 por 15 segundos ou mais (VANDENPLAS, 1992; VANDENPLAS, 1992b).

A exposição esofágica ao ácido gástrico é avaliada por: 1) tempo cumulativo em que o pH esofágico está inferior a 4, ou índice de RGE, expresso como percentual do tempo total do exame, ou em posição supina e ortostática 2) frequência de episódios de RGE, expresso em número de episódios de RGE por hora 3) número de episódios de RGE com duração maior que 5 minutos 4) duração do episódio de RGE mais longo 5) clareamento esofágico (BOYLE, 1989; VANDENPLAS e col., 1991). Dentre estes parâmetros, o índice de RGE é o parâmetro mais utilizado para diferenciar o RGE fisiológico da DRGE, enquanto que parâmetros como o número de episódios de RGE maiores que 5 minutos ou a duração do RGE mais longo apresentam melhor correlação com a esofagite (CAESTECKER, & HEADING, 1990; VANDENPLAS e col., 1992b).

A pHmetria de 24 horas é hoje em dia considerada o “padrão-ouro” para o diagnóstico da DRGE. As medidas do índice de RGE, do número de episódios de RGE de mais de 5 minutos e do episódio de RGE mais longo tem sensibilidade de 85% e especificidade de mais de 95% em diagnosticar a DRGE (RICHTER, 1997).

A reprodutibilidade do exame é de 85% em adultos quando avaliado apenas o índice total de RGE (WIENER e col., 1988). Em crianças de 1 mês a 18 anos a reprodutibilidade dos parâmetros foi de 69%, quando o exame foi realizado 2 vezes em 2 dias consecutivos (MAHAJAN e col., 1998).

As desvantagens são o custo do exame, envolvendo equipamento sofisticado e pessoal qualificado e a falta de padronização da técnica e escores de normalidade acima de 1 ano.

1.3. Justificativa do trabalho

Apesar do grande interesse na associação entre RGE e doença respiratória, no seu tratamento e no desenvolvimento de métodos diagnósticos confiáveis, várias questões continuam sem resposta e as conclusões dos estudos permanecem controversas.

A DRGE tem prevalência aumentada em asmáticos, mas o significado clínico e as implicações terapêuticas desta associação ainda não foram esclarecidos.

Por outro lado, a aspiração do conteúdo gástrico para o pulmão é uma causa reconhecida de infecção pulmonar (MENDELSON, 1946), mas foi demonstrada conclusivamente numa minoria de pacientes (BOONYAPRAPA e col., 1980; HAMPTON e col., 1991).

O RGE pode ocorrer de maneira fisiológica em qualquer indivíduo. Portanto a DRGE não é um problema de presença ou ausência de RGE em causar sibilância, e sim um problema de gravidade (acidez), frequência e duração dos episódios de RGE.

Observamos na prática clínica que um subgrupo de asmáticos graves apresenta infecções respiratórias recidivantes, o que não ocorre em pacientes com asma de mesma gravidade e com as mesmas características imunológicas. Como a DRGE tem uma prevalência aumentada tanto em asmáticos como em pacientes apresentando pneumonias recidivantes, a quantificação e a caracterização do padrão do RGE utilizando a monitorização do pH de 24 horas nos permite definir o padrão do RGE e quantificar a exposição ácida nestes 2 grupos, e desta forma definir em que indivíduos a investigação e o tratamento da DRGE se torna mandatória.

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

Comparar os valores obtidos, através da monitorização do pH esofágico, em crianças e adolescentes asmáticos atópicos graves, com e sem pneumonias recidivantes, do Ambulatório de Imunologia, Alergia e Pneumologia do HC FCM UNICAMP.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

Foram incluídas neste estudo 44 escolares e adolescentes asmáticos atópicos graves atendidos no Ambulatório de Imunologia, Alergia e Pneumologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, no período de março de 1994 a dezembro de 1995.

Os pacientes foram divididos em:

- Grupo 1: composto de 19 crianças asmáticas atópicas graves sem pneumonias recidivantes
- Grupo 2: composto de 25 crianças asmáticas atópicas graves com pneumonias recidivantes.

3.2. Fatores de inclusão

Pacientes asmáticos atópicos graves com e sem pneumonias recidivantes

3.3. Fatores de exclusão

- Tratamento prévio para RGE
- Asma leve e moderada

- Asma não atópica
- Imunodeficiência
- Pneumopatia crônica

3.4. Definição das variáveis

➤ Asma atópica

Foi definida em pacientes que apresentaram pelo menos três dos seguintes critérios (MARTINEZ e col, 1995):

- antecedentes pessoais de reversibilidade da obstrução brônquica com o uso de medicação broncodilatadora
- testes de puntura positivos para antígenos inalatórios
- níveis séricos da IgE acima do percentil 95 para a idade
- provas de função pulmonar alteradas

➤ Asma grave

A asma foi considerada grave pelos seguintes critérios (I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 1994):

- Sintomas contínuos

- Atividades usuais prejudicadas, com faltas frequentes à escola. Sintomas com exercícios leves, como andar no plano.
- Crises com risco de vida, necessitando internações ou cursos frequentes de corticosteróides sistêmicos.
- Sintomas noturnos frequentes, sono interrompido por asma duas ou mais vezes por semana.
- Uso de broncodilatadores (BD) 2 vezes ao dia para alívio dos sintomas.
- Uso contínuo de corticóide oral ou parenteral.
- Pico de fluxo expiratório:
 - Valor mínimo abaixo de 75% do melhor valor pessoal (MVP) em monitorização de três ou mais semanas.
 - PFE nas consultas usualmente abaixo de 90% do MVP ou abaixo do limite inferior do previsto após administração de BD.

➤ **Pneumonias recidivantes**

A presença de pneumonias recidivantes foi caracterizada por 3 ou mais episódios de pneumonia bacteriana no último ano (KJELLMAN, 1967; ROZOV, 1981), com sinais clínicos de febre, tosse, taquipnéia, ausculta pulmonar alterada, imagem de condensação à radiografia de tórax e leucocitose com neutrofilia no hemograma.

3.5. Delineamento do estudo

Realizou-se um estudo prospectivo, clínico e laboratorial. Após o preenchimento de ficha clínica (Anexo A em apêndice), todos os pacientes foram submetidos a teste de punção para antígenos inalatórios (poeira domiciliar, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), provas de função pulmonar e investigação laboratorial com contagem de eosinófilos sanguíneos e dosagem de imunoglobulinas séricas.

Em seguida foi agendado o exame de pHmetria esofágica que era realizado 3 a 6 meses após a primeira consulta do paciente, com internação em leito de procedimento.

3.6. Monitorização prolongada do pH esofágico

Os exames de pHmetria esofágica foram realizados no laboratório de pediatria do Hospital das Clínicas da UNICAMP sempre pelo mesmo técnico de laboratório.

As drogas usadas para controle da asma como broncodilatadores e corticosteroides inalatórios foram suspensas 48 horas antes do exame.

Durante a realização dos exames, os pacientes foram hospitalizados em leito de procedimento da Enfermaria de Pediatria do HC da UNICAMP e nesse período eram mantidos com livre movimentação na enfermaria e atividades físicas possíveis no ambiente hospitalar. A dieta era administrada em livre demanda e semelhante à habitual da criança, respeitando um intervalo de 4 horas entre as refeições.

Durante o período de monitorização do pH esofágico, era fornecido um relatório padronizado a ser preenchido pela mãe ou acompanhante, anotando, rigorosamente, os seguintes dados: decúbito adotado pela criança; alimentação com horário, conteúdo e volume das refeições; sono e vigília; intercorrências como choro, tosse, vômitos e/ou regurgitações, sibilância (Anexo B em Apêndice).

Para monitorização do pH, foi utilizado um aparelho marca Synetics Medical, modelo Digitrapper MK III, ligado, através de um cabo coaxial a um minieletrodo de antimônio (marca Synetics Medical) a ser instalado no esôfago, sendo conectado na pele um eletrodo de referência externa. A calibração desses eletrodos era procedida a temperatura ambiente, por meio de 2 soluções tampões de pH 7 e pH 1,07.

A instalação do eletrodo esofágico era por via transnasal e seu posicionamento entre 3 e 5 centímetros acima do esfíncter esofágico inferior. A distância entre as narinas e o EEI era calculada pela fórmula de STROBEL (STROBEL e col., 1979), que é definida por:

$$\text{Distância das narinas ao EEI (cm)} = 5 + 0.252 \times \text{altura (cm)}$$

O pH esofágico foi monitorizado durante um período que variou entre 16 e 24 horas por paciente e, em seguida, os dados coletados analisados por programa de computador, utilizando o Esophogram software, versão 5.6 Gastrosoft, Inc.

O episódio de RGE na pHmetria foi caracterizado pelo tempo decorrido entre a queda do pH esofágico para abaixo de 4 até o retorno deste pH para acima deste valor, independentemente de sua duração ou do intervalo entre dois episódios consecutivos.

Para análise do registro da pHmetria, o presente estudo utilizou os seguintes parâmetros:

- Percentual do tempo com pH inferior a 4
- Número de episódios de RGE por hora
- Clearance esofágico.
- Episódio de RGE mais longo

Estes parâmetros foram estudados durante o tempo total do exame, nos períodos pós-prandiais, 120 minutos após as refeições, e com o paciente em posição supina e ortostática.

Além disso, foi estudado durante o tempo total de exame os valores da área abaixo da curva.

3.7. Análise estatística

Considerando a natureza das variáveis utilizadas, empregou-se testes paramétricos e não paramétricos. Foi utilizado teste paramétrico (t de Student) quando a variável mostrou uma distribuição normal. Quando a distribuição não foi normal utilizou-se teste não paramétrico de Wilcoxon.

Os testes χ^2 ou exato de Fisher apontaram evidência ou não de associação entre as variáveis estudadas.

Em todos os testes fixamos 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

3.8. Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido a avaliação da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, com parecer favorável. (Anexo C em apêndice).

Foi obtido consentimento verbal e por escrito dos indivíduos participantes ou de seus responsáveis (Anexo D em apêndice).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Dos 44 pacientes estudados, 25 pacientes tinham história de pneumonias recidivantes (PR). Os pacientes foram divididos em grupo 1 (sem PR) e grupo 2 (com PR).

No presente estudo, os 2 grupos estudados foram homogêneos em relação ao sexo e idade. Apesar de uma leve predominância do sexo masculino nos 2 grupos, não houve diferença estatística quando usado o teste do Qui-quadrado. A idade média no momento da pHmetria foi de 9,79 (DP = 2,62) no grupo 1 e 9,88 (DP=1,96) no grupo 2, sem diferença estatística pelo teste t de Student (Tabela 1).

Os 2 grupos estudados também foram homogêneos em relação à presença de manifestações clínicas sugestivas de atopia, referidas pelos familiares. Apesar do grupo com PR apresentar algumas das manifestações clínicas de atopia mais frequentemente, como dermatite atópica, conjuntivite alérgica e urticária, estes dados não atingiram significância estatística (Tabela 1).

O questionário incluiu uma pergunta sobre presença de tabagismo materno e/ou paterno. Não houve diferença estatística entre os 2 grupos em relação a esta variável (Tabela 1).

A presença de manifestações de atopia na família foi dividida em parentes de primeiro grau (pai ou mãe) e parentes de segundo grau (avós maternos e paternos; tios maternos e paternos). Não houve diferença estatística entre os 2 grupos em relação à

distribuição de parentes de primeiro grau atópicos e parentes de segundo grau atópicos (Tabela 1).

Tabela 1 – Características clínicas, sintomas e história familiar de atopia nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
No	19	25	-
Meninos/meninas (%meninos)	11/8 (58)	13/12 (52)	0,69 *
Idade em anos †	9,79(2,62)	9,88(1,96)	0,60‡
Tabagismo materno ou paterno(%)	32(6)	28(7)	0,80*
Manifestações clínicas de atopia (%)			
Rinite alérgica	73,7(14)	68(17)	0,69*
Dermatite atópica	5,3(1)	28(7)	0,11§
Conjuntivite alérgica	10,53(2)	20(5)	0,68§
Urticária	5,26(1)	20(5)	0,21§
História familiar de atopia			
Familiares de primeiro grau atópicos(%)	57,89(11)	56(14)	0,90*
Familiares de segundo grau atópicos(%)	73,68(14)	72(18)	0,90*

* Teste do Qui-quadrado

† Valor médio(desvio-padrão) é dado para a idade

‡ Teste t de Student

§ Teste exato de Fisher

Em relação ao diagnóstico laboratorial da atopia, os 2 grupos foram homogêneos em relação a dosagem sérica de imunoglobulinas. Entretanto, apesar de todos os pacientes apresentarem testes de puntura positivos para ácaros, o grupo sem PR apresentou uma contagem sanguínea de eosinófilos mais elevada do que o grupo com PR (Tabela 2).

Tabela 2 – Valores médios da contagem sanguínea de eosinófilos e dosagem sérica de imunoglobulinas nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
No	19	25	-
Contagem de eosinófilos*	1332,47 (702,94)	728,24(437,70)	0,03†
Dosagem de imunoglobulinas*			
IgA	167,47(31,43)	168,72(64,39)	0,86†
IgM	224,53(85,64)	225,36(93,30)	0,94†
IgG	1226,53(324,14)	1401,92(346,76)	0,09‡
IgE	832,84(671,17)	1059,64(722,36)	0,35‡

* Valores médios (desvio-padrão)

† Teste de Wilcoxon

‡ Teste t de Student

Em relação as provas de função pulmonar, não houve diferença estatística quando foram comparados, nos dois grupos, os valores de CVF, VEF1, VEF1/CVF, PEFR, MEF 25, MEF 50 e MEF 75 (Tabela 3). Apesar do grupo com PR apresentar um valor médio do pico de fluxo expiratório mais baixo, estes dados não atingiram significância estatística.

Tabela 3 – Valores médios dos testes de função pulmonar nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
No	19	25	-
FVC*	87,23(7,13)	84,59(8,25)	0,31†
FEV1*	71,49(7,67)	68,45(7,83)	0,11†
FEV1/FVC*	74,24(8,03)	74,92(8,97)	0,96†
PEFR*	70,95(13,04)	58,55(16,67)	0,06‡
MEF 25*	50,85(22,26)	55,28(22,88)	0,57‡
MEF50*	45,26(19,29)	44,93(23,95)	0,58†
MEF75*	37,00(21,01)	39,98(25,16)	0,93†

* Valores médios (desvio-padrão)

† Teste de Wilcoxon

‡ Teste t de Student

A história pregressa de doenças pulmonares como bronquiolite, sarampo ou coqueluche foi referida pelos familiares do paciente. Não foi observada diferença estatística entre os 2 grupos em relação à história pregressa dessas enfermidades (Tabela 4).

Tabela 4 - História pregressa de bronquiolite, sarampo e coqueluche nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
No	19	25	-
Bronquiolite (%)	0(0)	8(2)	0,50*
Sarampo(%)	0(0)	8(2)	0,50*
Coqueluche(%)	0(0)	4(1)	1,00*

* Teste exato de Fisher

Em relação aos sinais e sintomas gastrointestinais sugestivos de RGE, o questionário incluiu perguntas sobre a presença de vômitos ou regurgitações nos últimos 3 meses antes do estudo, ou quando lactente. Não houve diferença estatística em relação à distribuição destes sintomas por grupo. Apesar do grupo com PR apresentar uma percentagem de sintomas gastrointestinais de RGE mais alta antes de 1 ano de idade, estes dados não atingiram significância estatística. (Tabela 5).

Tabela 5 - Incidência de sintomas gastrointestinais sugestivos de RGE nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
No	19	25	-
Nos últimos 3 meses			
Vômitos(%)	10,53(2)	12(3)	1,00*
Regurgitações(%)	5,26(1)	8(2)	1,00*
Antes de 1 ano de idade			
Vômitos(%)	15,79(3)	32(8)	0,30*
Regurgitações(%)	21,05(4)	40(10)	0,18†

* Teste exato de Fisher

† Teste do Qui-quadrado

A tabela 6 mostra os valores de exposição ácida obtidos através da monitorização do pH esofágico no período pós-prandial, em posição ortostática, supina e no tempo total de exame.

Tabela 6 - Exposição ácida esofágica nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
Percentagem de tempo com pH<4 *			
Pós-prandial	5,92(5,77)	9,57(10,95)	0,15†
Ortostático	4,74(4,21)	6,21(6,55)	0,31†
Supino	2,98(1,90)	6,44(4,69)	0,00245‡
Total	3,92(3,55)	6,02(5,58)	0,13†
Episódios de RGE por hora *			
Pós-prandial	3,38(2,42)	5,35(4,32)	0,06†
Ortostático	2,70(1,87)	3,63(3,35)	0,30†
Supino	2,05(1,37)	3,66(2,41)	0,0091‡
Total	2,23(1,39)	3,49(2,43)	0,0481†
Clareamento esofágico *			
Pós-prandial	0,82(0,43)	0,95(0,40)	0,16‡
Ortostático	0,94(0,29)	0,98(0,46)	0,39†
Supino	1,03(0,42)	1,22(1,62)	0,10†
Total	0,95(0,29)	1,04(0,43)	0,30†
Duração do episódio de RGE mais longo *			
Pós-prandial	4,89(6,34)	7,56(12,57)	0,21†
Ortostático	7,44(6,98)	9,00(12,72)	0,38†
Supino	3,13(3,78)	5,24(8,10)	0,20†
Total	7,37(6,73)	11,08(13,58)	0,36†

* Valores médios (desvio-padrão)

† Teste de Wilcoxon

‡ Teste t de Student

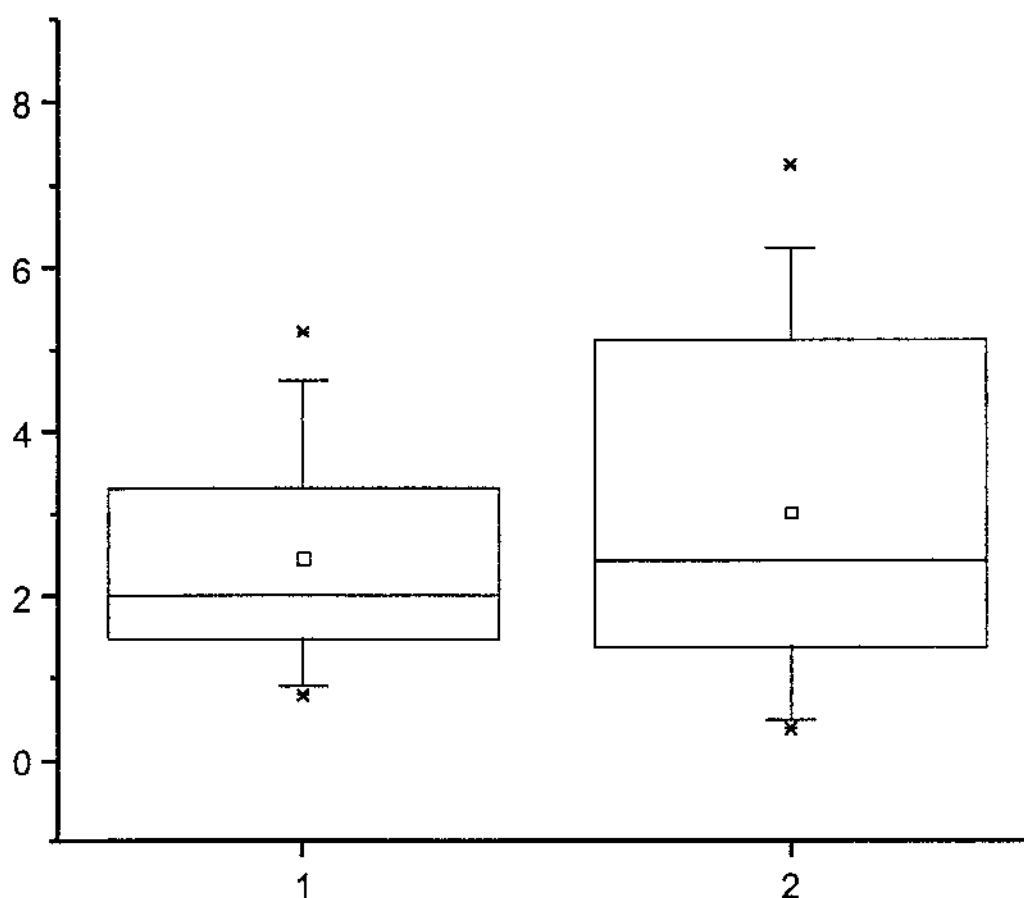


Gráfico 1 – Número de episódios de RGE nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

Observamos que os pacientes com PR apresentaram um maior número de episódios de RGE por hora no tempo total de exame que os pacientes sem PR (Tabela 7 e Gráfico 1).

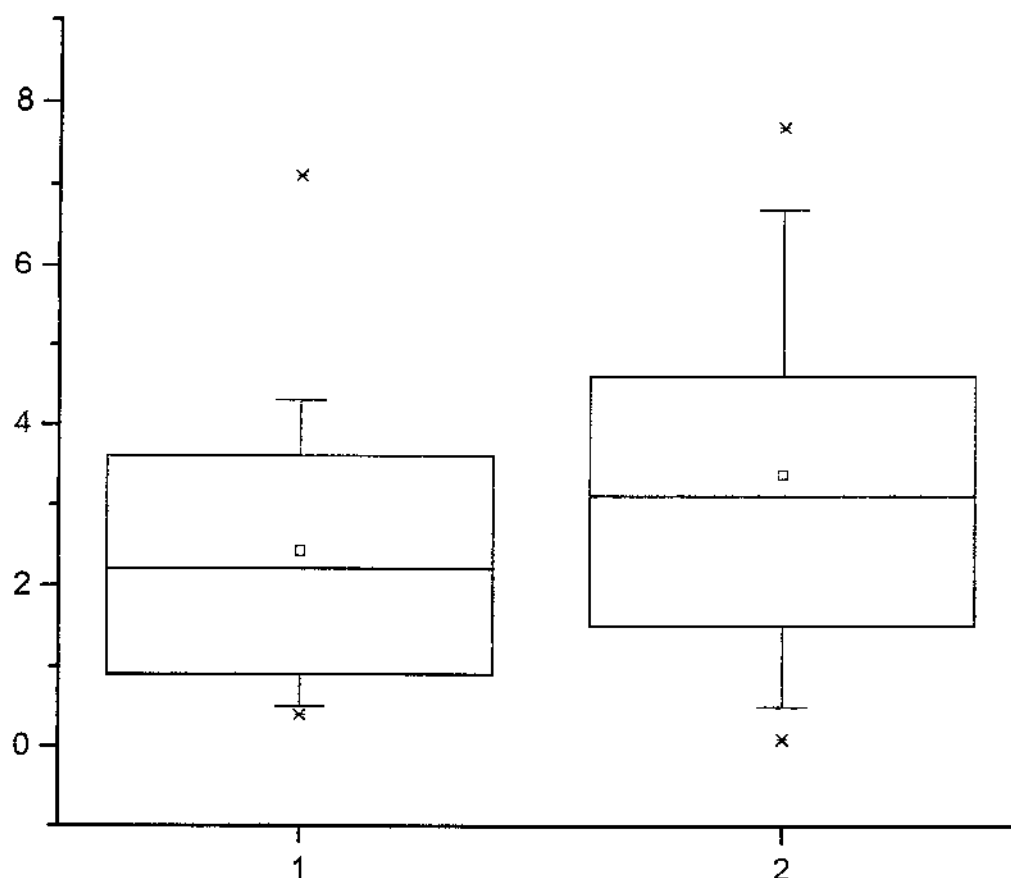


Gráfico 2 – Número de episódios de RGE em posição supina nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

Observamos que os pacientes com PR apresentam um número de episódios de RGE por hora em posição supina maior do que os pacientes sem PR (Tabela 8 e Gráfico 2).

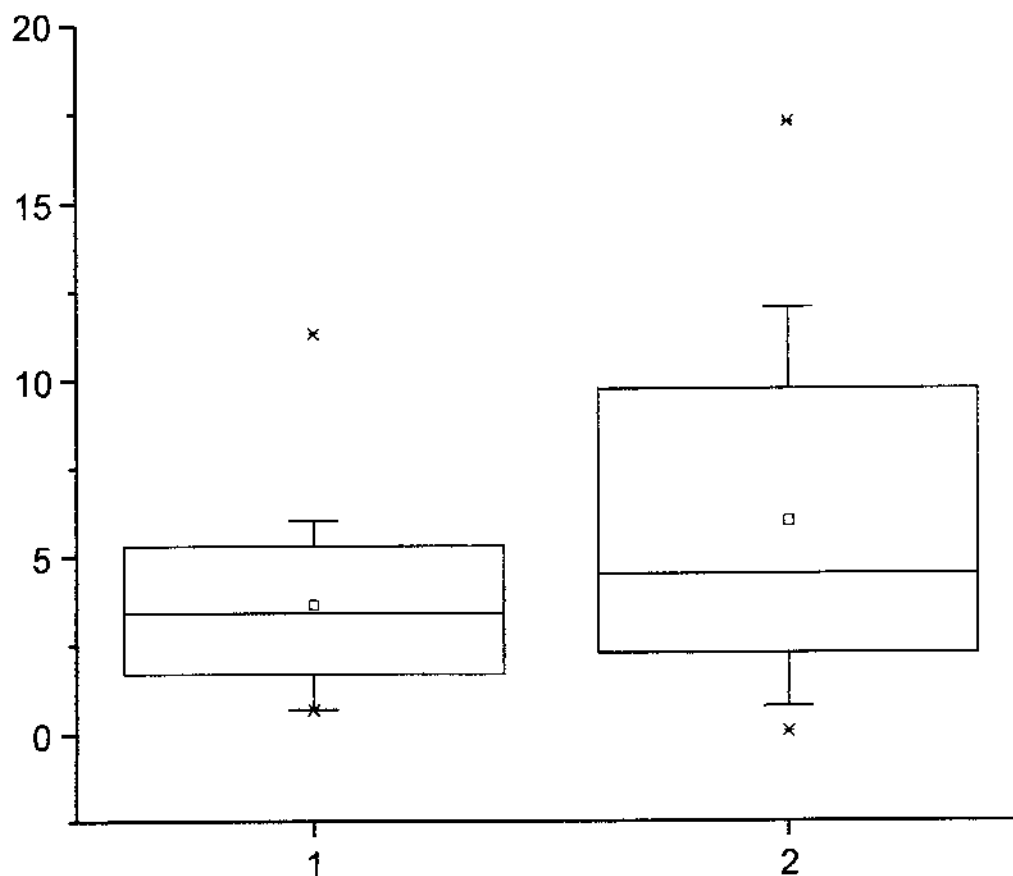


Gráfico 3 – Percentagem de tempo com pH inferior a 4 anos nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

Além disso, os pacientes do grupo com PR apresentaram uma percentagem de tempo com pH inferior a 4 maior que os pacientes sem PR (Tabela 9 e Gráfico 3).

Tabela 7 - Índice de refluxo durante o tempo total da monitorização do pH esofágico nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
1	19	2,23	1,39	0,40	5,20	1,91
2	24	3,49	2,43	0,50	7,2	2,75

p-valor= 0,0481 (teste de Wilcoxon)

Tabela 8 - Índice de refluxo em posição supina nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
1	15	2,05	1,37	0,40	4,30	1,50
2	20	3,66	2,41	0,10	7,70	3,10

p-valor= 0,0091 (teste t de Student)

Tabela 9 - Percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4 em posição supina nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
1	15	2,98	1,90	0,70	6,00	2,90
2	21	6,44	4,69	0,10	17,20	4,70

p-valor= 0,00245 (teste t de Student)

A tabela 10 mostra os valores de exposição ácida obtidos através da monitorização do pH esofágico quando os pacientes foram estudados fora do período pós-prandial, ou seja, acima de 120 minutos após as refeições. Não houve diferença estatística para os seguintes parâmetros: número de episódios de RGE por hora; percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4; duração de tempo do episódio de RGE mais longo; duração do clareamento esofágico no tempo total de exame e em posição supina.

Tabela 10 - Exposição ácida esofágica 120 minutos após as refeições nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
Percentagem de tempo com pH<4 *	3,15(3,57)	4,27(4,21)	0,25†
Episódios de RGE por hora *	1,71(1,43)	1,85(1,45)	0,42†
Clareamento esofágico *			
Total	1,1(0,57)	1,18(0,63)	0,37†
Supino	1,71(1,71)	1,95(2,06)	0,76†
Duração do episódio de RGE mais longo*	6,47(7,68)	7,09(8,57)	0,42†

* Valores médios(desvio-padrão)

† Teste de Wilcoxon

Estudamos a área abaixo da curva durante o tempo total do exame, não sendo encontrada diferença estatística entre os grupos estudados.

Tabela 11 - Área abaixo da curva durante o tempo total de exame nos grupos sem e com pneumonias recidivantes

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
1	19	289,91	292,09	28,2	1125,3	187,25
2	25	390,32	264,81	40,0	1022,3	298,6

p-valor= 0,12 (teste de Wilcoxon)

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Em relação aos resultados, obtivemos 2 grupos de crianças e adolescentes asmáticos homogêneos em relação a sexo, idade, manifestações clínicas de atopia, níveis séricos de imunoglobulinas e valores de provas de função pulmonar. Portanto estas variáveis, que refletem o grau de atopia e a gravidade da asma, foram homogêneas nos pacientes com e sem PR (Tabelas 1, 2 e 3).

Em relação às manifestações laboratoriais de atopia, apesar dos 2 grupos apresentarem testes de puntura positivos para ácaros, o grupo sem PR apresentou uma contagem sanguínea de eosinófilos mais elevada. A dosagem sérica de IgE não mostrou diferença estatística entre os grupos estudados.

Outras variáveis como a presença de tabagismo materno e/ou paterno e a história pregressa de coqueluche, sarampo e bronquiloite foram também semelhantes entre os 2 grupos.

Em relação ao diagnóstico de DRGE (percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4 > 4%), obtivemos uma prevalência de DRGE de 40,1% (18/44) no total de 44 pacientes asmáticos e de 31,6% (6/19) no grupo 1 (crianças asmáticas sem PR).

Estes valores são inferiores aos valores encontrados em diversos estudos que avaliaram a prevalência de DRGE em crianças asmáticas de diferentes idades, encontrando valores de 49 a 79% (Quadro 3). Em adultos, os valores de prevalência variaram de 32 até 82% (Quadro 2).

Estas diferenças podem ser explicadas primeiro pelo fato de os escores de normalidade da pHmetria não serem padronizados, e apresentarem uma grande variação entre os diferentes estudos, influenciando, desta forma, os valores de prevalência encontrados.

Porque o RGE até um certo limite é fisiológico, a determinação de valores de normalidade em crianças e adultos é essencial para separar os pacientes sadios dos que tem DRGE.

Vários estudos publicaram valores médios para a duração da exposição ácida em adultos e crianças, e o valor de normalidade mais comumente aceito é de 4% (JOHNSON & DEMEESTER, 1974b; EKSTROM, LINDGREN & TIBBLING, 1989; MASCLÉE e col., 1990; JAMIESON e col., 1992), com variação em outros estudos, que recomendam valores de 5% (SONDHEIMER, 1980; RICHTER e col., 1992; GASTAL, CASTELL & CASTELL, 1994; FONKALSRUD & AMENT, 1996) e até 6% (BOYLE, 1989).

Em crianças até 6 anos, o percentil 95 foi situado em 3,9% (BOIX-OCHOA, LA FUENTE & GIL-VERNET, 1980), e em lactentes até um ano o índice de RGE é de 10% (percentil 95) durante todo o primeiro ano de vida, caindo de 13% ao nascimento, para 8% aos 12 meses (VANDENPLAS e col., 1991).

Utilizamos para o cálculo da prevalência apenas a exposição ácida (percentagem de tempo com pH inferior a 4) no tempo total de exame, fixando 4% como valor de normalidade.

Um outro fator que pode afetar os valores de prevalência da DRGE é a idade, sendo que a maioria dos estudos em crianças foi realizada em lactentes e pré-escolares.

Em uma série de 79 crianças asmáticas com idades entre 2 e 17 anos, foram encontrados valores de pHmetria distal do esôfago alterada em 73,4% dos pacientes (BALSON, KRAVITZ & McGEADY, 1998).

O fato da amostra, do presente trabalho, ser composta exclusivamente por indivíduos com asma atópica, poderia afetar os valores de prevalência encontrados. No entanto, estudos em crianças com doença respiratória crônica não evidenciaram diferença estatística entre crianças atópicas e não atópicas no diagnóstico de DRGE (TUCCI e col., 1993; BLECKER e col., 1995).

Além disso, a frequência dos sintomas gastrointestinais de DRGE variou de 5 a 10% no grupo 1, e de 8 a 12 % no grupo 2 (Tabela 5), que são valores mais baixos que os valores de prevalência de sintomas de RGE (regurgitação e/ou dor em queimação retroesternal) em adultos asmáticos (55 a 75%) (O'CONNELL e col., 1990; FIELD e col., 1996), e na população geral (20%) (LOCKE e col., 1997). Em adultos asmáticos sem sintomas de RGE, a prevalência de RGE cai para 29% (HARDING, GUZZO & RICHTER, 1999).

No grupo 2 (crianças asmáticas com PR), 48% (12/25) tiveram diagnóstico de DRGE.

Estes valores estão próximos de outros estudos, em crianças, apresentando asma e pneumonias recidivantes. Berquist em 1981, estudou, por esofagograma, teste de Tuttle, manometria e endoscopia 82 pacientes de 6 meses a 16 anos, com idade média de 7,5 anos, dos quais 19 tinham asma, 23 tinham pneumonias recidivantes e 40 tinham asma e pneumonias recidivantes. Os valores de prevalência de RGE neste 3 grupos foram respectivamente de 58%, 43%, e 47%.

Da mesma forma, BLECKER e col., em 1995, estudaram 62 crianças com asma, tosse crônica e pneumonias recidivantes e encontraram prevalência de DRGE de respectivamente 54,6%, 55,6% e 66,7%.

TUCCI e col. em 1993 estudaram 86 crianças de 1 a 15 anos, e os valores de prevalência de DRGE encontrados foram de 62,9% no grupo com asma brônquica, 50% do grupo com tosse crônica e 57,2% no grupo com pneumonias recidivantes. A prevalência de DRGE foi a mesma entre atópicos e não atópicos e nenhum paciente tinha sintomas gastrointestinais sugestivos de DRGE.

Outros estudos em crianças com pneumonias recidivantes encontraram valores de 25 a 67%, sendo que quando a pHmetria foi utilizada como método diagnóstico esses valores variaram de 54 a 67% (Quadro 5).

O presente estudo revelou um número elevado de episódios de RGE por hora nos 2 grupos estudados. No grupo 1, o valor médio do índice de RGE foi de 2,23, e no grupo 2 este valor foi de 3,49 (Tabela 6). Ambos os valores estão acima do valor considerado normal que é de 1,5 episódios de RGE por hora (BOYLE, 1989).

O número de episódios de RGE por hora está portanto frequentemente aumentado em asmáticos, e existe correlação entre o número de episódios de RGE nas 24 horas e a HRB (VINCENT e col., 1997), sugerindo que o RGE pode potencialmente agravar a asma, aumentando a responsividade broncomotora a outros estímulos.

Estes resultados estão também de acordo com autores que demonstraram um padrão respiratório de RGE em asmáticos, com um número de episódios de RGE/hora aumentado (SONTAG e col., 1990b), de curta duração (DUCOLONÉ, 1987), e principalmente durante o dia (HUGHES e col., 1983; CINQUETTI e col., 1993), ou seja, em posição ortostática (GASTAL, CASTELL & CASTELL, 1994).

Este padrão diurno de RGE ocorreu no grupo 1: tanto o número de episódios de RGE quanto a percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4 foram maiores durante o dia (ortostático) do que durante a noite (supino) (Quadro 7).

Quadro 7 – Número de episódios de RGE e percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4 em posição ortostática e supina. Grupo sem PR

Grupo 1	Ortostático	Supino
Número de episódios de RGE	2,70	2,05
Percentagem de tempo com pH<4	4,74	2,98

Quando a mecânica pulmonar está alterada, como na asma, a frequência dos episódios de RGE aumenta (MANSFIELD, 1995) e, portanto, este padrão encontrado no grupo sem PR pode também estar relacionado a RGE secundário às alterações mecânicas encontradas em indivíduos asmáticos. Além disso, aumentos transitórios da pressão intragástrica durante o dia relacionados à movimentação e à tosse podem causar RGE (CUCCHIARA e col., 1993).

No entanto no grupo de asmáticos com PR este padrão respiratório de RGE não se repetiu. Tanto o número de RGE por hora quanto a percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4 foram iguais nos períodos diurnos e noturnos (Quadro 8).

Quadro 8 – Número de episódios de RGE por hora e percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4 em posição ortostática e supina. Grupo com PR

Grupo 2	Ortostático	Supino
Número de episódios de RGE	3,97	3,66
Percentagem de tempo com pH<4	6,21	6,44

Além disso, a maior diferença estatística encontrada entre os 2 grupos ($p=0,00245$) se refere a percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4, que indica exposição ácida prolongada, e não episódios curtos de RGE (Tabela 6).

Concluimos que os pacientes com infecção pulmonar de repetição apresentam um padrão de RGE com exposição ácida prolongada à noite, em posição supina.

O tempo de exposição ao ácido determina a presença de esofagite. Quanto maior o tempo de exposição, maior o grau da esofagite, que depende mais de episódios isolados e prolongados de RGE do que do número de episódios de RGE. E esta duração depende exclusivamente do clareamento esofágico (BOIX-OCHOA, 1986).

O padrão de exposição ácida também está relacionado à gravidade da doença do RGE, caracterizada pela prevalência de esofagite e pela motricidade esofagiana e do EEI. A probabilidade da presença destes indicadores de gravidade da DRGE aumenta progressivamente quando o padrão de exposição ácida é pós-prandial, para ortostático, supino e biposicional (CAMPOS e col., 1999). O RGE supino difere do RGE ortostático pela alta incidência de esofagite e pela incapacidade de clarear o ácido do esôfago após um episódio de RGE (DEMEESTER e col., 1976). Em crianças com doença respiratória, a esofagite também é mais frequente quando o padrão de exposição ácida é predominantemente supino (BAER e col., 1986) e o parâmetro que melhor se relacionou com a presença de esofagite em crianças com asma e pneumonias recidivantes foi a percentagem de tempo com pH inferior ou igual a 4 em posição supina (TUCCI e col., 1993).

A injúria esofágica causada pela esofagite determina uma redução da pressão do EEI e outras disfunções motoras, resultando em clearance retardado (KJELLEN, TIBBLING & WRANNE, 1981). E a posição supina, juntamente com a redução na pressão do EEI e o clearance retardado, pode facilitar a ocorrência de aspiração (PELLEGRINI e col., 1979).

Além disso, pacientes asmáticos apresentam dismotilidade esofágica, com diminuição da pressão do EEI (SONTAG e col., 1990b) e contrações de baixa amplitude do corpo esofágico (CAMPO e col., 1997), e levam mais tempo para clarear o ácido do esôfago, especialmente em posição supina (SONTAG e col., 1990).

Vários mecanismos citados podem facilitar a aspiração, especialmente em posição supina e durante o sono. Portanto, um mecanismo para a ocorrência de pneumonias no grupo 2 pode ter sido microaspiração.

O diagnóstico da aspiração é sempre difícil de ser realizado.

Pacientes apresentando aspiração tendem a apresentar mais RGE proximal. Em adultos com doença respiratória crônica e pneumonias recidivantes, a ocorrência de sintomas respiratórios até 3 minutos após um episódio de RGE sugere aspiração. Estes pacientes, classificados como “aspiradores”, apresentam anormalidades específicas (PATTI, DEBAS & PELLEGRINI, 1992) e inespecíficas (DEMEESTER e col, 1989) à manometria esofágica. A peristalse alterada leva à exposição ácida aumentada, e ao retardamento do clareamento esofágico.

Em otorrinolaringologia, a pHmetria proximal tem sido muito utilizada por permitir documentar refluxo proximal e aspiração. KOUFMAN em 1991 mostrou que 7 a 23% dos indivíduos com queixas relacionadas ao trato respiratório superior como laringite, tosse, disfagia e estenose laríngea tem RGE proximal isolado.

No caso das doenças pulmonares, existem autores que acreditam que estes pacientes “aspiradores”, com RGE proximal isolado à pHmetria, apresentam uma melhor resposta ao tratamento clínico do que os pacientes com RGE distal isolado, ou RGE distal e proximal combinados (SCHNATZ, CASTELL & CASTELL, 1996). Em asmáticos, a presença de refluxo proximal é um fator preditivo da resposta ao tratamento, com sensibilidade de 100% e valor preditivo positivo de 79% (HARDING, e col., 1996).

Em crianças com asma e DRGE, a exposição ácida proximal não foi avaliada, mas a percentagem de tempo com pH inferior durante o sono foi o parâmetro que mostrou a diminuição mais significativa após tratamento com cisaprida, sugerindo também que os pacientes “aspiradores” respondem melhor ao tratamento anti-RGE (TUCCI e col., 1993b).

Outros parâmetros de análise da pHmetria foram relacionados à presença de doença respiratória.

A área abaixo da curva (medida da área entre a curva do pH e a linha de pH4) permite quantificar não só o tempo de exposição ácida como também o grau de acidez dos episódios de RGE e é portanto um parâmetro representativo da exposição ácida esofágica (TOVAR, IZQUIERDO & EIZAGUIRRE, 1991). Sua medida mostrou correlação com a presença de esofagite em lactentes (VANDENPLAS e col., 1989). No entanto, apesar do grupo com PR apresentar valores maiores da área abaixo da curva, estes valores não atingiram diferença estatística.

Alguns estudos mostraram que a exclusão do período prandial permite uma separação melhor dos pacientes sadios dos que tem DRGE (JOLLEY e col., 1978;

SONDHEIMER, 1980; TER, JOHNSTON & CASTELL, 1997). Além disso, a separação do período pós-prandial tardio (>120 minutos pós prandial) permitiu aumentar a sensibilidade do diagnóstico de DRGE em crianças com síndrome de morte súbita (FRIESEN e col., 1992).

Em um estudo realizado em 519 crianças de 1 a 15 anos, das quais 60% apresentavam apnéia e 40 % apresentavam pneumonias recidivantes, o ZMD (duração média do RGE noturno, após 120 minutos pós-prandial) esteve relacionado à melhora dos sintomas com o tratamento clínico do RGE. Os autores concluíram que a medida da duração média do RGE durante o sono é o melhor método para identificar corretamente a presença ou ausência de sintomas respiratórios associados ao RGE (HALPERN e col., 1991).

O presente trabalho não evidenciou diferença estatística entre os grupos estudados quando estudamos separadamente o período pós-prandial tardio e o ZMD.

É possível também correlacionar os sintomas respiratórios com a presença de acidificação esofágica. A tosse apresenta uma melhor correlação (98%) com a acidificação esofágica do que a sibilância (65%) (HARDING, GUZZO & RICHTER, 1999). No presente estudo, esta correlação não foi realizada porque poucos pacientes referiram no questionário, preenchido pela mãe, queixas respiratórias durante os exames de pHmetria.

Estabelecer uma relação definida entre DRGE e pneumonias recidivantes é problemático (ORENSTEIN & ORENSTEIN, 1988; BOYLE, 1989). A associação entre pneumonia recidivante, doença reativa de vias aéreas e DRGE é antiga (DANUS e col,

1976), no entanto é difícil estabelecer precisamente o papel da microaspiração como causa de infecção respiratória recorrente.

O diagnóstico clínico de aspiração é sugerido quando os pacientes apresentam tosse durante a alimentação, tosse durante o sono, pneumonias recorrentes, e sinais radiológicos de injúria pulmonar crônica (BAUER e col., 1993).

A cintilografia pulmonar documentou aspiração do conteúdo gástrico em 50% dos pacientes com DRGE e pneumonia (CHERNOW e col., 1979). Todos esses pacientes tinham pressões diminuídas no EEI.

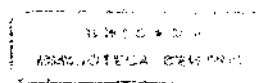
As pneumonias recidivantes como resultado da aspiração são mais frequentemente associadas com o RGE durante o sono, quando o tônus neurológico e os mecanismos protetores das vias aéreas estão diminuídos (JOLLEY e col., 1981; HALPERN e col., 1991). Da mesma forma em crianças com doenças neurológicas, a pneumonia aspirativa é frequente, provavelmente devido a alteração no controle neurológico da motilidade e do tônus esofágico (CHEN, CHANG & HSU, 1991).

Até o momento não existe teste capaz de identificar as crianças que apresentam aspiração oculta como causa de sintomas respiratórios. Nesse sentido, estudos quantificando os macrófagos contendo lipídeos no lavado broncoalveolar foram realizados recentemente, mostrando boa correlação clínica em pacientes com pneumonia recidivante (AHRENS e col., 1999) , e apnéia (COLLINS e col., 1995), porém não diferenciam indivíduos que apresentam DRGE dos que tem apenas distúrbios da deglutição.

Já que a pneumonia aspirativa apresenta alta taxa de morbidade (LOMOTAN, GEORGE & BRANDSTETTER, 1997), a sua prevenção através de seu reconhecimento precoce e modificação dos fatores predisponentes é fundamental para evitar as suas complicações, como é o caso das bronquiectasias.

Nesse sentido, recomendamos a investigação precoce para DRGE com pHmetria nos pacientes apresentando asma e pneumonias recidivantes.

6. CONCLUSÕES



6. CONCLUSÕES

Em relação aos pacientes estudados e à metodologia empregada podemos concluir que:

1. Escolares e adolescentes com asma atópica grave apresentam um padrão respiratório de RGE com um número elevado de episódios de RGE por hora, de curta duração e em posição ortostática.
2. Existe um subgrupo de asmáticos que apresenta infecções pulmonares de repetição e exposição ácida aumentada à pHmetria, caracterizada por um aumento do número de episódios de RGE por hora tanto no tempo total de exame como em posição supina, e uma percentagem de tempo com pH inferior a 4 aumentada em posição supina.
3. Estes achados justificam uma investigação precoce do RGE em asmáticos com pneumonias recidivantes.

7. SUMMARY

7. SUMMARY

An assessment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe atopic asthma with and without recurrent pneumonia

In order to evaluate the role of gastroesophageal reflux (GER) as a possible cause of recurrent pneumonia (RP) in children and adolescents with severe atopic asthma (AA), 44 patients were studied prospectively with prolonged (24hour) esophageal pH-monitoring. Their ages ranged from 7 to 15 years. There were no significant differences detected between group 1 (AA without RP) and group 2 (AA with RP) when sex, age, maternal or paternal smoking, atopic status, and lung function tests were evaluated. The prevalence of GER was 31,6% (6/19) in group 1 and 48% (12/25) in group 2. The following parameters were evaluated: mean percentage of time $\text{pH} < 4$, the number of GER episodes/hr, esophageal clearance and the longest reflux episode. Esophageal acid exposure (mean percentage of time with $\text{pH} < 4$) ($p = 0,00245$) and the number of GER episodes/hr ($p = 0,0091$) in supine position were significantly increased in group 2 as compared to group 1. Furthermore, group 2 shows higher values of number of GER episodes/hour ($p = 0,043$). Thus, our results show that patients with AA and RP differ from AA without RP by the characteristics of their reflux. We therefore, suggest to perform prolonged esophageal monitoring as a standard procedure in asthmatic patients with RP.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHRENS, P.; NOLL, R.; KITZ, R.; WILLIGENS, P.; ZIELEN, S.; HOFMAN, D. - Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): A useful marker of silent aspiration in children. **Pediatr. Pulmonol.**, **28**:83-88, 1999 (abstract).
- ANDERSEN, L.; SCHMIDT, A; BUNDGAARD, A. - Pulmonary function and acid application in the esophagus. **Chest**, **90**:358-363, 1986.
- ANDZÉ, G.O.; LUKS, F.I.; BENSOUSSAN, A.L.; BLANCHARD, H. - Place du traitement chirurgical du reflux gastro-oesophagien chez l'enfant atteint d'asthme sévère. **Pédiatrie**, **46**:451-454, 1991.
- ANTUNES, M.M.; YAMADA, R.M.; TREVISAN, M.; CARDOSO, S.R.; SERVIDONI, M.F.; HESSEL, G. – Esophageal intr-abdominal ultrasonography in children with gastroesophageal reflux: correlation between endoscopic and histopathologic data. **Arq. Gastroenterol.**, **35**:292-299, 1998.
- ARIAGNO, R.L.; GUILLEMINAULT, C.; BALWIN, R.; OWEN-BOEDDIKER, M. - Movement and gastroesophageal reflux in awake term infants with “near miss” SIDS, unrelated to apnea. **J. Pediatr.**, **99**:197-201, 1982.
- 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.

- BALSON, B.M.; KRAVITZ, E.K.; McGEADY, S.J. - Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. **Ann. Allergy Asthma Immunol**, **81**:159-164, 1998. (ABSTRACT)
- BAUER, M.L.; FIGUEROA-COLON, R.; GEORGESON, K.; YOUNG, D.W. – Chronic pulmonary aspiration in children. **South Med. J.**, **86**:789-795, 1993.
- BELCHER, J.R. – The pulmonary complications of dysphagia. **Thorax**, **4**:45-48, 1949.
- BERQUIST, W.E.; RACHELEVSKY, G.S.; KADDEN, M.; SIEGEL, S.C.; KATZ, R.M.; FONKALSRUD, E.V.; AMENT, M.E. - Gastroesophageal reflux associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children. **Pediatrics**, **68**:29, 1981.
- BERQUIST, W.E.; RACHELEVSKY, G.S.; ROWSHAN, N.; SIEGEL, S.; KATZ, R.; WELCH, M. - Quantitative gastroesophageal reflux and pulmonary function in asthmatic children and normal adults receiving placebo, theophylline, and metaproterenol sulfate therapy. **J. Allergy Clin. Immunol.**, **73**:253-259, 1984.
- BLECKER, U.; DE PONT, S.M.H.B.; HAUSER, B.; CHOURAQUI, J.P.; GOTTRAND, F.; VANDENPLAS, Y. - The role of “occult” gastroesophageal reflux in chronic pulmonary disease in children. **Acta Gastroenterol. Belg.**, **58**:348-352, 1995.
- BOEREE, M.J.; PETERS, F.T.M.; POSTMA, D.S.; KLEIBEUKER, J.H. - No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperreponsiveness and symptomatic gastroesophageal reflux. **Eur. Respir. J.**, **11**:1070-1074, 1998.
- BOIX-OCHOA, J. - Adress of honored guest: The physiologic approach to the management of gastric esophageal reflux. **J. Pediatr. Surg.**, **21**:1032-1039, 1986.

- BOIX-OCHOA, J; LAFUENTE, J.M.; GIL-VERNET, J.M. - Twenty-four hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. **J. Pediatr. Surg.**, **15**:74-78, 1980.
- BOONYAPRAPA, S.; ALDERSON, P.O.; GARFINKEL, D.J.; CHIPPS, B.E.; WAGNER, H.N. - Detection of pulmonary aspiration in infants and children with respiratory disease: Concise communication. **J. Nucl. Med.**, **21**:314-318, 1980.
- BOTHWELL, M.R.; PARSONS, D.S.; TALBOT, A.; BARBERO, G.J.; WILDER, B. - Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. **Otolaryngol Head Neck Surg.**, **121**:255-262, 1999.
- BOUCHARD, S.; LALLIER, M.; YAZBECK, S.; BENSOUSSAN, A.- The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: When is a ph study indicated? **J. Pediatr. Surg.**, **34**:1053-1056, 1999.
- BOYLE, J.T. - Gastroesophageal reflux in the pediatric patient. **Gastroenterol. Clin North Am.**, **18**:315-337, 1989.
- BOYLE, J.T.; ALTSCHULER, S.M.; NIXON, T.E.; TUCHMAN, D.N.; PACK, A.I.; COHEN, S. - Role of the diaphragm in the genesis of lower esophageal shincter pressure in the cat. **Gastroenterology**, **88**:723-730, 1985b.
- BOYLE, J.T.; TUCHMAN, D.N.; ALTSCHULER, S.M.; NIXON, T.E.; PACK, A.I.; COHEN, S. - Mechanisms for the association of gastroesophageal reflux and broncoespasm. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **131**:S16-S20, 1985.
- CAESTECKER, J.S.; HEADING, R.C. - Esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, **19**:645-669, 1990.

- CAMPO, S.; MORINI, S.; RE, M.A.; MONNO, D.; LORENZETTI, R.; MOSCATELLI, B.; BOLOGNA, E. - Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux in intrinsic asthma. **Dig. Dis. Sci.**, **42**:1184-1188, 1997.
- CAMPOS, G.M.; PETERS, J.H.; DEMEESTER, T.R.; OBERG, S.; CROOKES, P.F.; MASON, R.J. - The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. **Arch. Surg.**, **134**:882-887, 1999 (abstract).
- CHEN, P.; CHANG, M.; HSU, S. - Gastroesophageal reflux in children with chronic recurrent bronchopulmonary infection. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **13**:16-22, 1991.
- CHERNOW, B.; JOHNSON, L.F.; JANOWITZ, W.R.; CASTELL D.O - Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux. A diagnostic aproach - **Dig. Dis. Sci.**, **24**:839-844, 1979.
- CHRISTIE, D.L. - Pulmonary complications of esophageal disease. **Ped. Clin. North Am.**, **31**:835-849, 1984.
- CINQUETTI, M.; BOER, L.A.; CRACCO, G.; ZOPPI, G. - Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: pHmetric patterns in non allergic children. **Pediatr. Med. Chir.**, **15**:565-568, 1993.
- COLETTI, R.B.; CHRISTIE, D.L.; ORENSTEIN, S.R. - Indications for esophageal pH monitoring. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **21**:253-262, 1995.

COLLINS, K.A.; GEISINGER, K.R.; WAGNER, P.H.; BLACKBURN, K.S.;
WASHBURN, L.K.; BLOCK, S.M. - 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.

I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma - Sociedades Brasileiras de Alergia e
Imunopatologia, Pediatria e Pneumologia e Tisiologia - Epidemiologia. Fortaleza-
Ceará; Boehringer De Angeli, 1994;42p.

II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma - Sociedades Brasileiras de Alergia e
Imunopatologia, Pediatria e Pneumologia e Tisiologia - Epidemiologia. **J. Pneumol.**,
24:176-177, 1998.

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 nonulcer dyspepsia and in children with
gastroesophageal reflux disease. **Dig. Dis. Sci.**, 36:1066-1073, 1991.

CUCCHIARA, S.; BORTOLOTTI, M.; MINELLA, R.; AURICCHIO, S. - Fasting and
postprandial mechanisms of gastroesophageal reflux in children with
gastroesophageal reflux disease. **Dig. Dis. Sci.**, 38:86-92, 1993.

CUCCHIARA, S.; SANTAMARIA, F.; ANDREOTTI, M.R.; MINELLA, R.; ERCOLINI,
P.; OGGERO, V.; DE RITIS, G. - Mechanisms of gastro-esophageal reflux in cystic
fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, 66:617-622, 1991.

- CUCCHIARA, S.; SANTAMARIA, F.; MINELLA, R.; ALFIERI, E.; SCOPPA, A.; CALABRESE, F.; FRANCO, M.T.; REA, B.; SALVIA, G. - Simultaneous prolonged recordings of proximal and distal intraesophageal pH ion children with gastroesophageal reflux disease and respiratory symptoms. **Am. J. Gastroenterol.**, **90**:1791-1796, 1995.
- DAVIS, R.S.; LARSEN, G.L.; GRUNSTEIN, M.M. - Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. **J. Allergy Clin. Immunol.**, **72**:393-398, 1983.
- DANUS, O.; CASAR, C.; LARRAIN, A.; POPE, C. - Esophageal reflux. An unrecognized cause of recurrent obstructive bronchitis in children. **J. Pediatr.**, **89**:220-224, 1976.
- DEMEESTER, T.R.; BONAVINA, L.; IASCONI, C.; COURTNEY, J.V.; SKINNER, D.B. - Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux. A prospective clinical study and results of surgical therapy. **Ann. Surg.**, **211**:337-345, 1990.
- DEMEESTER, T.R.; JOHNSON, L.F.; JOSEPH, G.J.; TOSCANO, M.S.; HALL, A.W.; SKINNER, D.B. - Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. **Ann. Surg.**, **184**:459-469, 1976.
- DENT, J.; DODDS, W.J.; FRIEDMAN, R.H.; SEKIGUCHI, T.; HOGAN, W.J.; ARNDORFER, R.C.; PETRIE, D.J. - Mechanisms of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. **J. Clin. Invest.**, **65**:256-267, 1980.

- DUCOLONÉ, A.; VANDEVENNE, A.; JOUIN, H.; GROB, J.; 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.
- EKSTRÖM, T.K.; LINDGREN B.R.; TIBBLING, L. - Effects of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastroesophageal reflux: a double blind crossover study. **Thorax**, 44:19-23, 1989.
- EKSTRÖM, T.K.; TIBBLING, L.I.E. - Can mild broncospasm reduce gastroesophageal reflux? **Am. Rev. Respir. Dis.**, 139:52-55, 1989b.
- EKSTRÖM, T.K.; TIBBLING, L.I.E. - Esophageal acid perfusion, airway function, and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity. **Chest**, 96:995-998, 1989.
- EKSTRÖM, T.K.; TIBBLING, L.I.E. - Gastroesophageal reflux and triggering of bronchial asthma: a negative report. **Eur. Respir. J.**, 71:177-180, 1987.
- EL-SERAG, H.; SONNEMBERG, A. - Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. **Gastroenterology**, 113:755-760, 1997.
- EULER, A.R.; BYRNE, W.J.; AMENT, M.E.; FONKALSRUD, E.W.; STROBEL, C.T.; SIEGEL, S.C.; KATZ, R.M.; RACHELEKSY, G.S. - Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux. **Pediatrics**, 63:47-51, 1979.
- EULER, A.R.; BYRNE, W.J. - Twenty-four hour esophageal intraluminal pH probe testing: a comparative analysis. **Gastroenterology**, 80:957-961, 1981.

- FAUBION, W.A.; ZEIN, N.N. - Gastroesophageal reflux in infants and children. **Mayo Clin. Proc.**, **73**:166-173, 1998.
- FIELD, S.K. - A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. **Chest**, **115**:848-856, 1999.
- FIELD, S.K.; EVANS, J.A.; PRICE, L.M. - The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **157**:1058-1062, 1998b.
- FIELD, S.K.; SUTHERLAND, L.R. - Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. **Chest**, **114**:275-283, 1998.
- FIELD, S.K.; UNDERWOOD, M.; BRANT, R.; COWIE, R.L. - Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. **Chest**, **109**:316-322, 1996.
- FOGLIA, R.P.; FONKALSRUD, E.W.; AMENT, M.E.; BYRNE, W.J.; BERQUIST, W.; SIEGEL, S.C.; KATZ, R.M.; RACHELEFSY, G.S. - Gastroesophageal fundoplication for the management of chronic pulmonary disease in children. **Am. J. Surg.**, **140**:72-79, 1980.
- FONKALSRUD, E.W.; AMENT, M.E. - Gastroesophageal reflux in childhood. **Curr. Prob. Surg.**, **33**:1-70, 1996.
- FORD, G.A.; OLIVER, P.S.; PRIOR, J.S.; BUTLAND, R.J.A; WILKINSON, S.P. - Omeprazole in the treatment of asthmatics with nocturnal symptoms and gastroesophageal reflux: a placebo-controlled cross-over study. **Postgrad. Med. J.**, **70**:350-354, 1994.

- FRIESEN, C.A.; HAYES, R.; HODGE, C.; ROBERTS, C.C. - Comparison of methods of assessing 24-hour intraesophageal pH recordings in children. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **14**:252-255, 1992.
- GASTAL, O.L.; CASTELL, J.A; CASTELL, D.O. - Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. **Chest**, **106**:1793-1796, 1994.
- GASTAL, O.L.; PALOMBINI, B.C.; DEMEESTER, T.R.; GASTAL, C.P.; SILVA, M.M.C.; MACEDO, S. - Influência dos níveis de refluxo gastroesofágico na escolha do tratamento de pacientes com tosse crônica. **J. Pneumol.**, **24**:277-292, 1998.
- GOODALL, R.J.R.; EARIS, J.E.; COOPER, D.N.; BERNSTEIN, A.; TEMPLE, J.G. - Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. **Thorax**, **36**:116-121, 1981.
- GUILL, M.F. - Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux in children. **J. Asthma**, **32**:173-189, 1995.
- GUSTAFFSON, P.M.; FRANSSON, S.G.; KJELLMAN, N.I.; TIBBLING, L. - Gastroesophageal reflux and severity of pulmonary disease in cystic fibrosis. **Scand. J. Gastroenterol.**, **26**:449-456, 1991.
- GUSTAFFSON, P.M.; KJELLMAN, M.; TIBBLING, L. - A trial of ranitidine in asthmatic children and adolescents with or without pathological gastroesophageal reflux. **Eur. Respir. J.**, **5**:201-206, 1992.

- GUSTAFFSON, P.M.; KJELLMAN, M.; TIBBLING, L. - Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal oesophagus. - **Arch. Dis. Child.**, **65**:1255-1258, 1990.
- GUSTAFFSON, P.M.; KJELLMAN, M.; TIBBLING, L. - Oesophageal function and symptoms in moderate and severe asthma. **Acta Paediatr. Scand.**, **75**:729-736, 1986.
- HALPERN, L.M.; JOLLEY, S.G.; TUNELL, W.P.; JOHNSON, D.G.; STERLING, C.E. - 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.
- HALSTEAD, L.A. - Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, **120**:208-214, 1999.
- HAMAMOTO, J.; KOHROGI, H.; KAWANO, O.; IWAGOE, H.; FUJII, K.; HIRATA, N.; ANDO, M. - Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. **J. Appl. Physiol.**, **82**:738-745, 1997.
- HAMPTON, F.J.; McFAYDEN, U.M.; BEARDSMORE, C.S.; SIMPSON, H. - Gastroesophageal reflux and respiratory function in infants with respiratory symptoms. **Arch. Dis. Child.**, **66**:848-853, 1991.
- HARDING, S.M.; GUZZO, M.R.; RICHTER, J.E. - 24-h esophageal pH testing in asthmatics. Respiratory symptom correlation with esophageal acid events. **Chest**, **115**:654-659, 1999.
- HARDING, S.M.; RICHTER, J.E. - The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. **Chest**, **111**:1389-1402, 1997.

- HARDING, S.M.; SCHAN, C.A; GUZZO, M.R.; SCHAN, C.A; ALEXANDER, R.W.;
BRADLEY, L.A. ; RICHTER, J.E - Gastroesophageal reflux-induced
bronchoconstriction. Is microaspiration a factor? **Chest**, **108**:1220-1227, 1995.
- HARDING, S.M.; RICHTER, J.E.; GUZZO, M.R.; SCHAN, C.A; ALEXANDER, R.W.;
BRADLEY, L.A. - Asthma and gastroesophageal reflux: Acid suppressive therapy
improves asthma outcome. **Am. J. Med.**, **100**:395-405, 1996.
- HARPER, P.C.; BERGNER, A.; KAYE, M.D. - Antireflux treatment for asthma.
Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. **Arch. Intern. Med.**,
147:56-60, 1987.
- HERVÉ, P.; DENJEAN, A; JIAN, R.; SIMONNEAU, G.; DUROUX, P. - Intraesophageal
perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacoline and isocapnic
hyperventilation in asthmatic subjects. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **134**:986-989, 1986.
- HERVÉ, P.; ESCORROU, P.; SALMERON, S.; GANDOLFO, J.-Y.; CHARLERY, S.;
DENJEAN, A; PETITPRETZ, P.; SIMONNEAU, G.; GAULTIER, C.; DUROUX, P.
- Facteurs de risque de reflux gastro-oesophagien dans l'asthme chronique. **Rev. Mal.
Resp.**, **10**:527-530, 1993.
- HOGAN, W.J. - Spectrum of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux
disease. **Am. J. Med.**, **103**:77S-83S, 1997.
- HOYOUX C.; FORGET, P.; LAMBRECHTS, L.; GEUBELLE, F. - Chronic
broncopulmonary disease and gastroesophageal reflux in children. **Pediatr.
Pulmonol.**, **1**:149-153, 1985.
- HRABOVSY, E.E.; MULLETT, M.D. - Gastroesophageal reflux and the premature infant.
J. Pediatr. Surg, **21**:583-587, 1986.

- HUBERT, D.; GAUDRIC, M.; GUERRE, J.; LOCKHART, A.; MARSAC, J. - Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in patients with asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, **81**:1168-1174, 1988.
- HUGHES, D.M.; SPIER, S.; RIVLIN, J.; LEVISON, H. - Gastroesophageal reflux during sleep in asthmatics patients. **J. Pediatr.**, **102**:666-672, 1983.
- ING, A.J. - Cough and gastroesophageal reflux. **Am. J. Med.**, **103**:91S-96S, 1997.
- JACK, C.I.A.; CALVERLEY, P.M.A.; DONNELLY, R.J.; TRAN, J.; RUSSELL, G.; HIND, C.R.K.; EVANS, C.C. - Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastroesophageal reflux. **Thorax**, **50**:201-204, 1995.
- JAMIESON, J.R.; STEIN, H.J.; DE MEESTER, T.R.; BONAVINA, L.; SHWISER, W.; HINDER, R.A.; ALBERTUCCI, M. - Ambulatory 24-H esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, and reproducibility. **Am. J. Gastroenterol.**, **87**:1102-1111, 1992.
- JOHNSON, L.F.; DE MEESTER, T.R. - Twenty-four hour distal esophageal pH monitoring and gastroesophageal reflux. **Gastroenterology**, **66**:717-720, 1974b.
- JOHNSON, L.F.; DE MEESTER, T.R. - Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. **Am. J. Gastroenterology**, **62**:325-332, 1974.
- JOLLEY, S.G.; HERBST, J.J.; JOHNSON, D.G.; MATLAK, M.E.; BOOK, L.S. - Esophageal pH monitoring during sleep identifies children with respiratory symptoms from gastroesophageal reflux. **Gastroenterology**, **80**:1501-1506, 1981.

JOLLEY, S.G.; HERBST, J.J.; JOHNSON, D.G.; MATLAK, M.E.; BOOK, L.S. - Surgery in children with gastroesophageal reflux and respiratory symptoms. **J. Pediatr.**, **96**:194-198, 1980.

JOLLEY, S.G.; JOHNSON, D.G.; HERBST, J.J.; PENA, A.; GARNIER, R. - An assessment of gastroesophageal reflux in children by extended pH monitoring of the distal esophagus. **Surgery**, **84**:16-24, 1978.

KAWAHARA, H.; DENT, J.; DAVIDSON, G. - Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. **Gastroenterology**, **113**:399-408, 1997.

KENNEDY, J.H. - "Silent" gastroesophageal reflux: An important but little known cause of pulmonary complications. **Dis. Chest**, **42**:42-45, 1962.

KJELLEN, G.; TIBBLING, L.; WRANNE, B. - Effect of conservative treatment of esophageal dysfunction on bronchial asthma. **Eur. J. Respir. Dis.**, **62**:190-197, 1981.

KJELLMAN, B. - Bronchial asthma and recurrent pneumonia in children. **Acta Paediatr. Scand.**, **56**:651-659, 1967.

KOUFMAN, J.A. - 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**:1-64, 1991.

KJELLMAN, B. - Bronchial asthma and recurrent pneumonia in children. **Acta Paediatr. Scand.**, **56**:651-659, 1967.

LEVINE, M.S.; LAUFER, I. - The upper gastrointestinal series at a crossroads. **Am. J. Roentgenol**, **161**:1131-1137, 1993.

- LEVIN, T.R.; SPERLING, R.M.; McQUAID, K.R. - Omeprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux. **Am. J. Gastroenteol.**, **93**:1060-1063, 1998.
- LOCKE, R.L.; TALLEY, N.J.; FETT, S.L.; ZINMEISTER, A.R.; MELTON, J. - Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. **Gastroenterology**, **112**:1448-1456, 1997.
- LOMOTAN, J.R.; GEORGE, S.S.; BRANDSTETTER, R.D. - Aspiration pneumonia. Strategies for early recognition and prevention. **Postgrad. Med.**, **102**:225-226, 1997.
- LODI, U.; HARDING, S.; COGHLAN, C.; GUZZO, M.R.; WALKER, L.H. - Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. **Chest**, **111**:65-70, 1997.
- MAHAJAN, L.; WYLLIE, R.; OLIVA, L.; BALSELLS, F.; STEFFON, R.; KAY, M. - Reproducibility of 24-hour intraesophageal pH monitoring in pediatric patients. **Pediatrics**, **101**:260-263, 1998.
- MANSFIELD, L.E. - Associations and interactions between the esophagus and the lower respiratory tract. **Pediatr. Pulmonol.**, **Suppl 11**:S53-S54, 1995.
- MANSFIELD, L.E.; HAMEISTER, H.H.; SPAULDING, H.S.; SMITH, N.J.; GLAB, N. - The role of vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. **Ann. Allergy** **47**:431-434, 1981.
- MARTINEZ, F.D.; WRIGHT, A.L.; TAUSSIG, L.M.; HOLBERG, C.J.; HALONEN, M.; MORGAN, W.J. - Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical associates. **N. Engl. J. Med.**, **332**:133-138, 1995.

- MASCLEE, A.A.M.; DE BEST, C.A.M. ; DE GRAF, R.; CLUYSENAER, O.J.J.; JANSEN, J.B.M.J. - Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. **Scand.J.Gastroenterol.**, **25**:225-230, 1990.
- MAYS, E.E.; DUBOIS, J.J.; HAMILTON, G.B. - Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. **Chest**, **69**:512-515, 1976.
- MC VEAGH, P.; HOWMAN-GILES, R.; KEMP, A. - Pulmonary aspiration studied by radionuclide milk scanning and barium swallow roentgenography. **Am. J. Dis. Child.**, **141**:917-921, 1987.
- MEIER, J.H.; MCNALLY, P.R.; PUNJA, M.; FREEMAN, S.R.; SUDDUTH, R.H.; STOCKER, N.; PERRY, M.; SPAULDING, H.S. - Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? A double blind, placebo-controlled cross-over study. **Dig. Dis. Sci.**, **39**:2127-2133, 1994.
- MENDELSON, C.L. - Aspiration of stomach contents into lungs during obstetric anesthesia. **Am. J. Obstet.**, **52**:191-205, 1946.
- MEYERS, W.F.; ROBERTS, C.C.; JOHNSON, D.G.; HERBST, J.J. - Value of tests for evaluation of gastroesophageal reflux in children. **J. Pediatr. Surg.**, **20**:515-520, 1985.
- MEZZACARPA, M.A.; COLLARES, E.F. - Utilização da monitorização prolongada do pH esofágico no diagnóstico da doença pelo refluxo gastroesofágico em recém-nascidos. **J. Pediatr. (Rio J.)**, **75**:237-243, 1999.

- MICHOUD, M.C.; LEDUC, T.; PROULX, F.; PERREAULT, S.; DU SOUICH, P.; DURANCEAU, A.; AMYOT, R. - Effect of salbutamol on gastroesophageal reflux in healthy volunteers and patients with asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, 81:762-767, 1991.
- MITTAL, R.K.; HOLLOWAY, R.H.; PENAGINI, R.; BLACKSHAW, A.; DENT, J. - Transient lower esophageal relaxation. **Gastroenterology**, 109:601-610, 1995.
- LLOYD, D.A; McCOURTIE, D.R.; WELLS, G.A - Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. **J. Allergy Clin. Immunol.**, 78:619-623, 1986.
- O'CONNELL, S.; SONTAG, S.J.; MILLER, T.; KURUCAR, C.; BRAND, L.; REID, S. - Asthmatics have a high prevalence of reflux (GER) symptoms regardless of the use of bronchodilators. **Gastroenterology**, 98 (suppl):A97, 1990.
- OLSON, N.R. - Aerodigestive malignancy and gastroesophageal reflux disease. **Am. J. Med**, 103:97S-99S, 1997.
- ORENSTEIN, S.R.; ORENSTEIN, D.M. - Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children - **J. Pediatr.**, 112:847-858, 1988.
- ORLANDO, R.C. - The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: The relationship between epithelial defense, dysmotility, and acid exposure. **Am. J. Gastroenterol.**, 92:3S-5S, 1997.
- PATTI, M.G.; DEBAS, H.T.; PELLEGRINI, C.A. - Esophageal manometry and 24-hour pH monitoring in the diagnosis of pulmonary aspiration secondary to gastroesophageal reflux. **Am. J. Surg.**, 163:401-406, 1992.

- PELLEGRINI, C.A.; DEMEESTER, T.R.; JOHNSON, L.F.; SKINNER, D.B. - Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration: Incidence, functional abnormality and results of surgical therapy. **Surgery**, **86**:110-118, 1979.
- PERPIÑA, M.; PELLICER, C.; MARCO, V.; MALDONADO, J.; PONCE, J. - The significance of the reflex bronchoconstriction provoked by gastroesophageal reflux in bronchial asthma. **Eur. J. Resp. Dis.**, **66**:91-97, 1985.
- PERRIN-FAYOLLE, M.; BEL, A.; KOFMAN, J.; HARF, R.; MONTAGNON, B.; PACHECO, Y.; DAUDET, J.; NESMOZ, J.; PERPOINT, B. - Asthme et reflux gastro-oesophagien. **Poumon-coeur**, **36**:225-230, 1980.
- PERRIN-FAYOLLE, M.; GORMAND, F.; BRAILLON, G.; LOMBARD-PLATET, R.; VIGNAL, J.; AZZAR, D.; FORICHON, J.; ADELWEINE, P. - Long-term results of surgical treatment for gastroesophageal reflux in asthmatic patients. **Chest**, **96**:40-45, 1989.
- RIBET, M.; MENSIER, E.; PRUVOT, F.R.; GHOSH, K.; ROUSSEAU, B. - Signes respiratoires associés à un reflux gastro-oesophagien. **Rev. Mal. Resp.**, **6**:531-535, 1989.
- RICHTER, J.E. - Ambulatory pH monitoring. **Am. J. Med.**, **103**:130S-134S, 1997.
- RICHTER, J.E. - Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. **Gastroenterol Clin. North Am.**, **25**:75-102, 1996.
- RICHTER, J.E.; BRADLEY, L.A.; DEMEESTER, T.R.; WU, W.C. - Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age and gender. **Dig Dis Sci.**, **37**:849-856, 1992.

- RICHTER, J.E.; CASTELL, D.O. - Gastroesophageal reflux: Pathogenesis, diagnosis and therapy. **Ann. Intern. Med.**, 97:93, 1982.
- ROZOV, T. - Afecções broncopulmonares crônicas e de repetição. In ROZOV, T. - **Afecções respiratórias não específicas em pediatria**. Sarvier S/A Editora de Livros Médicos - São Paulo. p.178-206.
- RUTH, M.; CARLSSON, S.; MÄNSSON, I.; BENGTSSON, U.; SANDBERG, N. - Scintigraphic detection of gastropulmonary aspiration in patients with respiratory disorders. **Clin. Physiol.**, 13:19-33, 1993.
- SCHAN, C.A.; HARDING, S.M.; HAILE, J.M.; BRADLEY, L.A; RICHTER, J.E. - Gastroesophageal reflux-induces bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. **Chest**, 106:731-737, 1994.
- SCHNATZ, P.F.; CASTELL, J.A; CASTELL, D.O - Pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux: Use of ambulatory pH monitoring to diagnose and to direct therapy. **Am. J. Gastroenterol.**, 91:1715-1718, 1996.
- SINGH, V.; JAIN, N.K. - Asthma as a cause for, rather than result of, gastroesophageal reflux. **J. Asthma**, 20:241-243, 1983.
- SONDHEIMER, J.M. - Continuous monitoring of distal esophageal pH: A diagnostic test for gastroesophageal reflux in infants. **J. Pediatr.**, 96(5):804-807, 1980.
- SONTAG, S. - Gastroesophageal reflux and asthma. **Am. J. Med.**, 103:84S-90S, 1997.

- SONTAG, S.; O'CONNEL, S.; GREENLEE, H.; SCHNELL, T.; CHINTAM, R.;
NEWCHAUSKY, B.; CHEJFEC, G.; VAN DRUNEN, M.; WANNER, J. - Is
gastroesophageal reflux a factor in some asthmatics? **Am. J. Gastroenterology**,
82:119-126, 1987.
- SONTAG, S.J.; O'CONNELL, S.; KHANDELWAL, S.; GREENLEE, H.; CHEJFEC, G.;
NEWCHAUSKY, B.; SCHNELL, T.G.; MILLER, T.Q.; BRAND, L. - Antireflux
surgery in asthmatics with reflux improves pulmonary symptoms and function.
Gastroenterology, 98:A128, 1990
- SONTAG, S.J.; O'CONNEL, S.; KHANDELWAL, S.; MILLER, T.; NEWCHAUSKY, B.;
SCHNELL, T.G.; SERLOVSKY, R. - Effects of positions, eating, and
bronchodilators on gastroesophageal reflux in asthmatics. **Dig. Dis. Sci.**, 35:849-856,
1990.
- SONTAG, S.J.; O'CONNEL, S.; KHANDELWAL, S.; MILLER, T.; NEWCHAUSKY, B.;
SCHNELL, T.G.; SERLOVSKY, R. - Most asthmatics have gastroesophageal reflux
with or without broncodilator therapy. **Gastreterology**, 99:613-620, 1990b.
- SONTAG, S.J.; SCHNELL, T.G.; MILLER, T.Q.; KHANDELWAL, S.; O'CONNELL, S.;
CHEJFEC, G.; GREENLEE, H.; SEIDEL, U.J.; BRAND, L. - Prevalence of
oesophagitis in asthmatics. **Gut**, 33:872-876, 1992.
- SPAULDING, H.S.; MANSFIELD, L.E.; STEIN, M.R.; SELLNER, J.C.; GREMILLION,
D.E. - Further investigation of the association between gastroesophageal reflux and
broncoconstriction. **J. Allergy Clin. Immunol.**, 69:516-521, 1982.
- SPIVAK, H.; SMITH, C.D.; PHICHITH, A.; GALLOWAY, K.; WARING, J.P.;
HUNTER, J.G. - Asthma and gastroesophageal reflux: Fundoplication decreases need
for systemic corticosteroids. **J. Gastrointest. Surg.**, 3:477-482, 1999 (abstract).

- St. CYR, J.A.; FERRARA, T.B.; THOMPSON, T.R.; JOHNSON, D.E.; FOKER, J.E. - Nissen Fundoplication for gastroesophageal reflux in infants. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **92**:661- 666, 1986.
- STROBEL, C.T.; BYRNE, W.J.; AMENT, M.E.; EULER, A.R. - Correlation of esophageal lengths in children with height: Application of the Tuttle test without prior esophageal manometry. **J. Pediatr.**, **94**:81-84, 1979.
- TACH, B.T. - Reflux associated apnea in infants: Evidence for a laryngeal chemoreflex. **Am. J. Med.**, **103**:120S-124S, 1997.
- TAN, W.C.; MARTIN, R.J.; PANDEY, R.; BALLARD, R.D. - Effects of spontaneous and simulated gastroesophageal reflux on sleeping asthmatics. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **141**:1394-1399.
- TER, R.B.; JOHNSTON, B.T.; CASTELL, D.O. - Exclusion of the meal period improves the clinical reliability of esophageal pH monitoring. **J. Clin. Gastroenterol.**, **25**:314-316, 1997.
- TOBIN, R.W.; POPE, C.E.; PELLEGRINI, C.A.; EMOND, M.J.; SILLERY, J.; RAGHU, G. - Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Am. J. Respirat. Crit. Care Med.**, **158**:1804-1808, 1998.
- TOOHILL, R.J.; KUHN, J.C. - Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. **Am. J. Med.**, **103**:100S-106S, 1997.
- TOVAR, J.A.; IZQUIERDO, M.A.; EIZAGUIRRE, I. - The area under pH curve: A single-figure parameter representative of esophageal acid exposure. **J. Pediatr. Surg.**, **26**:163-167, 1991.

- TUCCI, F.; RESTI, M.; FONTANA, R.; NOCCIOLI, B.; MATTEI, R.; MONTERISI, N.; PELLEGRINI, T.; JENUSO, R.; ADAMI, LAMI, C. - Reflusso gastroesofageo e patologia respiratoria. **Pediatr. Med. Chir.**, **15**:11-15, 1993.
- TUCCI, F.; RESTI, M.; FONTANA, R.; NOVEMBRE, E.; LAMI, C.A.; VIERUCCI, A. - Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **17**:265-270, 1993b.
- TUCHMAN, D.N.; BOYLE, J.T.; PACK, A.I.; SCHWATZ, J.; KOKONOS, M.; SPITZER, A.R.; COHEN, S. - Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in cat. **Gastroenterology**, **87**:872-881, 1984.
- VANDENPLAS, Y. - Asthma and gastroesophageal reflux. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **24**:89-99, 1997.
- VANDENPLAS, Y. - Oesophageal pH monitoring for gastro-oesophageal reflux in infants and children. **West Sussex, John Wiley & Sons Ltd**, 253p, 1992b.
- VANDENPLAS, Y.; ASHKENASI, A.; BELLI, D.; BOIGE, N.; BOUQUET, J.; CADRANEL, S.; CEZARD, J.P.; CEZARD, J.P.; CUCCHIARA, S.; DUPONT, C.; GEBOES, K.; GOTTRAND, F.; HEYMANS, H.S.A.; JASINSKI, C.; KNEEPKENS, C.M.F.; KOLETZO, S.; MILLA, P.; MOUGENOT, J.F.; NAVARRO, J.; NEWELL, S.J.; NUSSLÉ, D.; OLAFSDOTTIR, E.; PEETERS, S.; RAVELLI, A.; POLANCO, I.; SANDHU, B.K.; TOLBOOM, J. - A proposition for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastroesophageal reflux disease. **Eur. J. Pediatr.**, **152**:704-711, 1993.

- VANDENPLAS, Y.; BELLI, D.; BOIGE, N.; BOUQUET, J.; CADRANEL, S.; CEZARD, J.P.; CHAPOY, P.; CUCCHIARA, S.; DUPONT, C.; GOTTRAND, F.; HEYMANS, H.S.A.; KNEEPKENS, C.M.F.; KATSIAYANNIKIS, L.; MILLA, P.; NAVARRO, J.; NEWELL, S.J.; SANDHU, B.K.; TOLBOOM, J. - A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, 14:467-471, 1992.
- VANDENPLAS, Y.; DERDE, M.P.; PIEPZ, A. - Evaluation of reflux episodes during simultaneous esophageal pH monitoring and gastroesophageal reflux scintigraphy in children. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, 14:256-260, 1992b.
- VANDENPLAS, Y.; FRANCKX-GOOSSENS, A.; PIPELEERS-MARICHAL, M.; DERDE, M.P.; SACRÉ_SMITS, L. - Area under pH 4: Advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, 9:34-39, 1989.
- 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.
- VAN DER ABEELE, T.; BRUHIER, N.; NARCY, P. - Severe laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux in children. **Pediatr. Pulmonol.**, 16(suppl):237-238, 1997.
- VINCENT, D.; COHEN-JONATHAN, A.M.; LEPORT, J.; MERROUCHE, M.; GERONIMI, A.; PRADALIER, A.; SOULÉ, J.C. - Gastro-esophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. **Eur. Respir. J.**, 10:2255-2259, 1997.

- WEINER, G.J.; MORGAN, T.M.; COPPER, J.B.; WU, W.C.; CASTELL, D.O.;
SINCLAIR, J.W.; RICHTER, J.E. - Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring; reproducibility and variability of pH parameters. **Dig. Dis. Sci.** **33**:1127-1133, 1988.
- WESSELING, G.; BRUMMER, R-J; WOUTERS, E.F.M.; TEN VELDE, G.P.M. - Gastric asthma? No change in respiratory impedance during intraesophageal acidification in adult asthmatics. **Chest**, **104**:1733-1736, 1993.
- WILSON, N.M.; CHARETTE, L.; THOMSON, A.H, SILVERMAN, M. - Gastro-esophageal reflux and childhood asthma: the acid test. **Thorax**, **40**:592-597, 1985.
- WRIGHT, R.A.; MILLER, S.A; CORSELLO, B.F. - Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans. **Gastroenterology**, **99**:71-73, 1990.
- YELLON, R.F. - The spectrum of reflux-associated otolaryngologic problems in infants and children. **Am. J. Med.**, **103**:125S-128S, 1997.
- YOUNG, M.A.; REYNOLDS, J.C. - Respiratory complications of gastrointestinal diseases. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, **27**:721-746, 1998.

9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

9 - BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/ PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.

10. ANEXOS

Número	poeira	CLEART
Grupo	DP	AREAIT
Sexo	DF	RELBRONQ
Idadeph	Eosinof	NRGES
idade sin	IgA	NRGEM5S
Vomitoat	IgG	RGEMLONS
Regurat	IgM	PERCTPHS
Vomitola	IgE	INDRGES
Regurla	FEV1	CLEARs
Tabmat	FEV1/FVC	AREAIS
Tabpat	FVC	NRGEU
Oxineo	PEFR	NRGEM5U
Duraleit	MEF25	RGEMLONU
Bronq	MEF50	PERCTPHU
Saramp	MEF75	INDRGEU
Coqueluc	Esofagog	CLEARU
Ntot pneu	Cintilo	AREAIU
Riniteal	Asppulm	NRGEP
Sinusite	Esgastr	NRGEM5P
Dermat	Endoscop	RGEMLONP
Urtic	Biopsia	PERCTPHP
Hipad	NRGET	INDRGEP
Conjal	NRGEM5T	CLEARP
Pgrauat	NRGEMLONT	AREAIP
Sgrauat	INDRGET	

Nome do Paciente:

HC:

Data: / /

Idade:

Sexo:

Altura:

Procedência:

Resumo história clínica:		
EED	EDA	BIOP
Cintilografia	Esv. Gast.	USom
Phmetria anterior? <s> <n> data:		

Sonda introduzida até cm *Fórmula cálculo comprimento da sonda: 0,207 * (altura em cm) + 4,61*

Hora de início:	Hora do término:	Duração:
-----------------	------------------	----------

Posição:

Deitado acordado		Deitado dormindo	
Início	Fim	Início	Fim
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-

Refeição

Horário		Tipo
Início	Fim	
-	-	
-	-	
-	-	
-	-	
-	-	
-	-	

Sintomas

Crise chiado	Crise Tosse	Vômito	Apneia- Bradicardia	Choro Agitação	Outros	Outros

Intercorrências

Qualidade do exame

Cidade Universitária "Zeferino Vaz"

28 de novembro de 1994

COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HC/UNICAMP

CONSULTA No. 236/94-C.Ética

ASSUNTO: Projeto de Pesquisa - "Avaliação do Refluxo Gastroesofágico em Crianças Asmáticas Atópicas Graves com e sem Pneumonias de Repetição".

PESQUISADORA: Anna Livia de Campos Mello

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

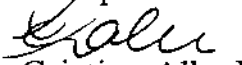
Departamento de Pediatria - FCM - UNICAMP

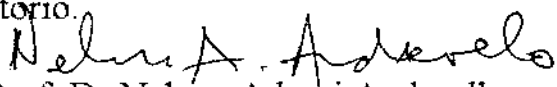
RELATOR: Prof. Dr. Sebastião Araújo

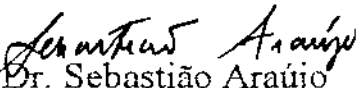
P A R E C E R

Trata-se de trabalho de pesquisa, categoria III, considerada de risco maior que o mínimo.

A comissão de ética médica é favorável à realização do estudo, porém devido aos riscos de alguns procedimentos, os pacientes e/ou seus responsáveis deverão ser bem esclarecidos quanto a este fato, e o termo de "consentimento pós-informação" é obrigatório.


Prof. Dra. Cristina Alba Lalli
MEMBRO CO-RELATORA


Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo
MEMBRO CO-RELATOR


Prof. Dr. Sebastião Araújo
MEMBRO RELATOR COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA
HC/UNICAMP

Parecer aprovado por unanimidade na reunião do dia 29.11.94

ANEXO D

Consentimento esclarecido para os pais do paciente

Nome:

Data do exame:

Seu filho realizará um exame chamado pHmetria, o qual fornecerá importantes informações a respeito de seu estado de saúde.

Este exame fará parte de uma pesquisa onde serão analisados os resultados com a finalidade de comparar as pHmetrias dos pacientes asmáticos com e sem pneumonias recidivantes. Os resultados serão divulgados posteriormente respeitando o anonimato dos pacientes participantes.

Deixamos claro que a não-permissão por parte dos pais para a realização do exame não influenciará de forma alguma na continuidade do tratamento que o paciente vem recebendo no ambulatório.

O exame é seguro, e realizado por 24 horas com internação em leito de procedimento na Enfermaria de Pediatria.

Autorizo a realização da pHmetria de 24 horas em meu filho.

Responsável legal pela criança