

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS MÉDICAS: PEDIATRIA

**REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ASMA PERSISTENTE**

LUCAS DALLE MOLLE

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil
2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS MÉDICAS: PEDIATRIA

**REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ASMA PERSISTENTE**

LUCAS DALLE MOLLE

**Orientadora:
Themis Reverbel da Silveira**

**Co-orientadora:
Helena A S Goldani**

A apresentação desta Dissertação é exigência do
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, para obtenção do título de
Mestre.

Porto Alegre, Brasil
2003

A minha Esposa e Companheira de Pesquisa
Aline

A meu Pai e Colega de Prática Pediátrica
Nadyr Romeu

A minha Mãe
Iraci

A meus irmãos
Nadiana e José Alfredo

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Themis Reverbel da Silveira, por ter acreditado e acolhido um ilustre desconhecido que bateu às portas da Pesquisa em Seu Serviço em setembro de 2000 e acompanhado minha caminhada até este momento.

À Dra. Helena Goldani, pelo empenho pessoal e confiança depositados em seu orientando e pelos Ensinos fundamentais para esta pesquisa.

À Professora Dra. Simone Fagundes Canani, pela disponibilidade pessoal e pelos Ensinos na Área da Pneumologia Pediátrica.

Ao Professor Dr. Nadyr Romeu Dalle Molle, pelo incentivo constante para o meu crescimento pessoal e Acadêmico e pelos Ensinos em Pediatria há mais de quinze anos.

À Professora Dra. Aline da Rosa Miltersteiner, pelas várias revisões deste texto, com marcada paciência e pelas importantes sugestões na área da Pesquisa Científica.

Aos colegas Dra. Adriane Celli, Dr. Carlos Kieling, Dra. Cristina Targa Ferreira e Dra. Sandra Maria Gonçalves Vieira, que muito contribuíram para a minha aquisição de habilidades e competências na seara da Gastroenterologia Pediátrica.

Ao Laboratório de Fisiologia Digestiva, na pessoa do Professor Dr. Sergio Barros, por tornar possível a realização dos exames de pHmetria intraesofágica prolongada.

Ao Laboratório de Fisiologia Pulmonar, na pessoa do Professor Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto, por disponibilização do Serviço para a realização dos exames de espirometria.

À Cleonisse Klann, pelo apoio logístico no Laboratório de Fisiologia Pulmonar e ao Sr. Julio Cesar da Silva Salvador, pela disponibilidade pessoal e tranquilidade fundamentais para o trabalho em Equipe, colaborando na realização dos exames de espirometria.

À Professora Dra. Vera Beatriz G Vieira, por disponibilizar o Ambulatório na Zona 10 do HCPA.

Ao Dr. Paulo Silva da Silva, pela disponibilização do Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital da Criança Conceição, prestigiando este trabalho.

Ao Prof. Hélio R Bittencourt, pelo auxílio e ensinamentos valiosos para a análise estatística dos dados.

À Vânia Naomi Hirakata, do Grupo de Pesquisa e de Pós-Graduação do HCPA, por auxiliar no cálculo de amostra.

À Equipe do Grupo de Pesquisa e de Pós-Graduação do HCPA pela presteza e empenho em auxiliar na resolução de situações adversas que ocorrem em Pesquisa, em especial à Eliane Reisdorfer, Marta Regina Dotto e Rosa Lucia Vieira Maidana.

À Equipe do Centro Cirúrgico Ambulatorial do HCPA, pela cessão de recursos humanos e materiais.

Ao José Alfredo Dalle Molle, pelo apoio logístico e auxílio na produção gráfica.

Ao Dr. Diego Veronese Saldanha, pelo apoio logístico irrestrito para a realização desta pesquisa, disponibilizado na cidade de Porto Alegre.

Ao Dr. Carlo Conchin, por ter acreditado em minha proposta e ter adequado a relação entre a Pesquisa e a Assistência em meu benefício, durante o Estágio na Oncologia Pediátrica do Hospital da Criança Conceição, em 2000.

À CAPES, pelo provimento da Bolsa de Mestrado.

Ao Fundo de Incentivo a Pesquisa do HCPA e a FAPERGS, Fundo de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul, pelo provimento de Recursos para o Projeto 00291.

À Pró-Reitoria de Pesquisa da ULBRA, nas pessoas do Pró-Reitor de Pesquisa, Professor Edmundo Marques Kanan e da Diretora de Pesquisa, Professora Nadia Schröder Pfeifer, pelo provimento de Recursos para a Qualificação Docente, fundamentais para a continuidade desta Pesquisa.

A todos os pacientes que participaram desta Pesquisa.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
<i>Abstract</i>	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Conceitos gerais	1
1.2 Aspectos anatômicos e fisiológicos relacionados ao RGE	2
1.3 Aspectos clínicos do RGE.....	7
1.4 Diagnóstico do RGE	9
1.5 Complicações extra-esofágicas do RGE.....	13
1.6 Asma brônquica	16
1.7 Asma e refluxo gastro-esofágico.....	19
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	23
3 HIPÓTESES DE ESTUDO	24
4 OBJETIVOS DO ESTUDO	25
5 PACIENTES E MÉTODOS	26
5.1 Caracterização do estudo e dos pacientes	26
5.2 Definição de asma.....	27
5.3 Definição de refluxo gastro-esofágico (RGE)	28
5.4 Métodos de investigação.....	28

5.4.1 Instrumento de coleta de dados.....	28
5.4.2 pHmetria intraesofágica prolongada.....	29
5.4.3 Espirometria.....	32
5.5 Análise estatística.....	33
5.6 Aspectos éticos.....	34
6 RESULTADOS.....	35
6.1 Caracterização da amostra	35
6.2 Caracterização da asma brônquica.....	35
6.3 Caracterização dos sintomas atribuíveis ao RGE	37
6.4 Uso de fármacos para o tratamento da asma.....	38
6.5 Resultados da pHmetria intraesofágica prolongada.....	39
6.6 Resultados da espirometria	42
6.7 Síntese dos resultados	45
7 DISCUSSÃO	46
8 CONCLUSÕES	60
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
ANEXO	
APÊNDICES	

LISTA DE ABREVIATURAS

Ag/AgCl	prata/cloreto de prata
BD	broncodilatador
CVF	capacidade vital forçada
DRGE	doença do refluxo gastroesofágico
EES	esfíncter esofágiano superior
EEI	esfíncter esofágiano inferior
ESPGAN <i>et al.</i>	European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition e colaboradores
FEF ₂₅₋₇₅	fluxo expiratório forçado entre os 25%-75% da CVF
NASPGN	North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition
PBEEI	pressão basal do esfíncter esofágiano inferior
pH	potencial de hidrogênio
RGE	refluxo gastroesofágico
RTEEI	relaxamento transitório do esfíncter esofágiano inferior
REED	radiografia contrastada de esôfago-estômago-duodeno
⁹⁹ Tc	Isótopo de tecnécio com massa atômica=99
VEF ₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	coeficiente de Tiffeneau

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos protetores e agressores que influenciam o RGE.....	4
Figura 2. Manifestações clínicas do RGE em diferentes faixas etárias	9
Figura 3. Exemplo de traçado de pHmetria	13
Figura 4. Desenho do estudo	29
Figura 5. Fotografia do aparelho de pHmetria Digitrapper MKIII e da sonda pediátrica de um canal	30
Figura 6. Histograma da distribuição etária dos pacientes.....	36
Figura 7. Distribuição dos valores do índice de refluxo entre os grupos 1 (com RGE) e 2 (sem RGE) nos períodos de estudo total, supino e ortostático.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das características clínicas da asma entre os pacientes com RGE (grupo 1) e sem RGE (grupo 2)	37
Tabela 2. Comparação da ocorrência de sintomas atribuíveis ao RGE entre os dois grupos de pacientes asmáticos: com RGE (grupo 1) e sem RGE (grupo 2).	37
Tabela 3. Comparação das doses de fármacos empregados no tratamento de manutenção para a asma entre os grupos de pacientes com RGE (grupo 1) e sem RGE (grupo 2).	38
Tabela 4. Comparação dos resultados da phmetria entre os dois grupos de pacientes asmáticos (grupo 1: com RGE; grupo 2: sem RGE).	41
Tabela 5. Comparação dos resultados da espirometria para os percentuais de valores previstos entre os grupos de pacientes asmáticos (grupo 1, com; grupo 2, sem RGE)	42
Tabela 6. Comparação dos resultados normais e alterados Da espirometria entre os pacientes com RGE (grupo 1) e sem RGE (grupo 2).	44
Tabela 7. Graus de correlação entre o índice de refluxo e as medidas da espirometria nos dois grupos de pacientes asmáticos (n=38).	44
Tabela 8. Exames empregados para a localização da sonda de pH em estudos de avaliação de RGE em crianças e adolescentes	52
Tabela 9. Prevalências de RGE em pacientes pediátricos com asma	54

Tabela 10. Diferentes prevalências de RGE obtidas neste estudo em diferentes limites de normalidade para o índice de refluxo	56
--	----

RESUMO

O refluxo gastroesofágico (RGE) é definido como a passagem involuntária do conteúdo gástrico para o esôfago. É uma das causas mais freqüentes de procura por atendimento em pediatria e em gastroenterologia pediátrica.

A asma brônquica pode ser considerada uma das complicações extra-esofágicas do RGE mais estudadas, apresentando prevalências de 50 a 75% de RGE em crianças asmáticas citadas na literatura. Este estudo propõe-se a avaliar a prevalência de RGE em uma amostra de pacientes com asma persistente em nosso meio e, por conseguinte, apresentar dados que possam contribuir para o conhecimento da inter-relação entre asma e RGE.

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a prevalência de RGE em uma amostra de pacientes com asma persistente e idades entre 5 e 18 anos, atendidos em serviço especializado de Pneumologia Pediátrica. Os objetivos específicos foram comparar as características clínicas da asma e do RGE entre os pacientes com e sem RGE detectável por meio da pHmetria intraesofágica prolongada e comparar os resultados desse exame e os resultados da espirometria entre os pacientes com e sem RGE.

Foi conduzido um estudo transversal observacional que selecionou os pacientes de forma consecutiva, com idades de 5 a 18 anos e com diagnóstico clínico de asma persistente definido por meio do III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma.

O diagnóstico de RGE foi definido pelo estudo da pHmetria intraesofágica prolongada (pHmetria), com resultado positivo quando o índice de refluxo apresentasse um valor maior ou igual a 5%. Registrou-se as variáveis demográficas, a caracterização da asma brônquica, a utilização de fármacos no tratamento de manutenção para asma e os sintomas gastrointestinais de RGE em um instrumento de coleta de dados. Os exames de pHmetria foram realizados em nível ambulatorial utilizando-se o aparelho Digitrappet MK III. Nesse exame, foram analisados o índice de refluxo, o número de episódios de refluxo ácido durante o tempo de estudo, o número de episódios de refluxo ácido com duração maior que cinco minutos e o episódio mais longo de refluxo. Todos os estudos de função pulmonar foram realizados por meio de espirometria.

A amostra foi totalizada em 38 pacientes. A média da idade dos pacientes foi 9,5 anos e 23 desses pertenciam ao sexo masculino (59%). A maioria dos pacientes iniciou os sintomas caracterizados por sibilância, tosse e dispnéia antes do primeiro ano de vida. A procura por atendimentos de emergência e o percentual de sintomas durante o exercício foram semelhantes nos dois grupos, assim como a ocorrência de sintomas atribuíveis ao refluxo gastroesofágico e a utilização de fármacos no tratamento de manutenção para asma. A prevalência de pHmetrias alteradas foi 47,3%. A análise das espirometrias não evidenciou diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos e não houve correlação entre o índice de refluxo e os resultados da espirometria.

Concluiu-se que as características clínicas da asma e os sintomas atribuíveis ao RGE não foram úteis na diferenciação dos pacientes com e sem RGE. A prevalência de RGE nesta amostra de pacientes foi 47,3%. Os resultados da espirometria não apresentaram diferenças entre os grupos, assim como a espirometria e a pHmetria não apresentaram correlação.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux (GER) is defined as the involuntary passage of gastric content in the esophagus and it is the most frequently referred condition to a Pediatrician or a Pediatric Gastroenterologist.

Bronchial asthma may be considered one of the most studied extraesophageal complication of the GER. Prevalences up to 75% of GER in pediatric asthmatic patients are reported in the medical literature. This study aims to evaluate the prevalence of GER in a sample of local patients with persistent asthma and present data which might contribute to the knowledge of asthma and GER relationship.

The general objective of this study was to evaluate the prevalence of GER on patients within an age range of 5 – 18 years with persistent asthma assisted in a Pediatric Pneumology service. The specific objectives were to compare the clinical features of asthma and GER among patients with or without GER diagnosed by intrasophageal prolonged pHmetry and to compare pHmetry and spirometry results among patients with or without GER.

In a cross-sectional observational study, patients with persistent asthma, diagnosed by criteria of III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma and aged 5-18 years were consecutively selected.

The diagnosis of GER was defined with a pHmetry study which resulted a reflux index higher or equal to 5%. They were recorded demographic variables,

characteristics of asthma, daily using of medication to the continuous treatment of asthma and gastrointestinal symptoms of GER on a protocol. The ambulatory pHmetry were performed using a Digitrapper MKIII device and they were analyzed the reflux index, number of acid reflux episodes, number of acid reflux episodes lasting longer than 5 minutes and the longest reflux episode. All studies of pulmonar function were performed by spirometry.

The sample size was 38 patients, the average age was 9.5 years and 59% were male. The most of patients has begun symptomts of wheezing, cough and dyspnoea under the age of one year. Attendance on a emergency setting, occurrence of symptoms during the exercise and the occurrence of GER symptoms have not presented significant differences, as well as the daily using of medication to the treatment of asthma.

The prevalence of positive pHmetry examinations was 47.3%. The analysis of spirometric examinations have not found significant differences between group 1 and 2 and there was not correlation between the reflux index and the results of spirometry.

It was concluded that clinical features of asthma and GER have not shown usefulness to define the presence of GER among the patients. The prevalence of GER was 47.3%. The results of spirometry have not presented differences between both groups and these results have not correlated with the reflux index.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Refluxo gastroesofágico: aspectos gerais

O refluxo gastroesofágico (RGE) é definido como a passagem involuntária do conteúdo gástrico para o esôfago. É uma das causas mais frequentes de procura por atendimento em pediatria e em gastroenterologia pediátrica.

Os estudos em crianças nos diversos países apontam o primeiro semestre de vida como a faixa etária de maior prevalência de RGE. Em 1997, um estudo nos Estados Unidos da América mostrou 67% de regurgitação em lactentes com 4 meses de idade (NELSON *et al.*; 1997) e em 2002, OSATAKUL *et al.* observaram, na Tailândia, uma prevalência de RGE de 86,9% aos 2 meses de idade e 69,7% aos 4 meses, sendo que após 1 ano de idade somente 7,6% desses lactentes persistiam com regurgitação

A história natural do RGE na criança é diferente daquela do adulto (ORENSTEIN; 1997, GOLDANI; 2001). Este fato é observado desde o primeiro estudo de RGE associado à hérnia de hiato em crianças por CARRÉ, em 1959. Na maioria das crianças, os sinais e sintomas de RGE surgem antes do terceiro mês de vida e a melhora espontânea do mesmo, usualmente, ocorre a partir do oitavo mês,

quando inicia-se com a alimentação sólida e o lactente assume uma postura ereta (SHEPHERD *et al.*; 1987).

Em relação às crianças maiores de 2 anos e aos adolescentes, pouco se conhece sobre a história natural e a prevalência de RGE (PUTNAM & ORENSTEIN; 1995, RUDOLPH *et al.*; 2001) e estudos em adultos referem a ocorrência de pirose, cerca de duas vezes por semana, em 36% a 44% dos indivíduos, já manifestando sintomas de doença do RGE (PUTNAM & ORENSTEIN; 1995, MORAES-FILHO *et al.*; 2002).

1.2 Aspectos anatômicos e fisiológicos relacionados ao RGE

O esôfago funciona como um tubo muscular, no qual ondas de contração peristáltica atuam no sentido oro-anal (HILLEMEIER; 2000). As duas principais funções do esôfago são o transporte anterógrado da alimentação e a proteção contra o refluxo do conteúdo gástrico (BADRIUL & VANDENPLAS; 1999).

Dois regiões anatômicas localizadas próximas às extremidades proximal e distal do esôfago (esfíncteres esofagianos superior e inferior) atuam como mecanismos de proteção contra o refluxo retrógrado das estruturas adjacentes. O esfíncter esofágico superior (EES), localizado entre 2 a 4 cm abaixo da abertura da laringe, é composto pelas partes musculares e cartilagosas da hipofaringe, pelo músculo constritor da faringe inferior e pelo músculo cricofaríngeo. O papel fisiológico do EES é de proteção das vias aéreas contra o refluxo de conteúdo do estômago e de prevenção da entrada de ar no trato digestivo durante a inspiração.

O esfíncter esofágico inferior (EEI), embora não seja uma região anatomicamente distinta, caracteriza-se por uma área de músculo liso com a pressão

basal aumentada em relação ao estômago. Com a progressão da onda peristáltica, este esfíncter relaxa, permitindo a passagem do conteúdo alimentar para o estômago (HILLEMEIER; 2000). Algumas substâncias, como o polipeptídico intestinal vasoativo, o óxido nítrico e a substância P são consideradas como possíveis neurotransmissores envolvidos no relaxamento do EEI (THOMSON; 2002).

O RGE ocorre ao longo do dia em lactentes, crianças e adultos saudáveis. Em lactentes, o RGE fisiológico pode ser acompanhado de sintomas como vômitos e regurgitação, no entanto, sem sinais e sintomas de complicações ou com prejuízo do crescimento pômbero-estatural.

O RGE torna-se patológico quando sua intensidade e freqüência passam a causar complicações (BADRIUL & VANDENPLAS, 1999; PUTNAM & ORENSTEIN, 1995), configurando-se na doença do RGE (DRGE). Os mecanismos que favorecem a alteração do RGE fisiológico para o patológico não são completamente compreendidos, entretanto, pensa-se ser esse um processo complexo, multifatorial e que a DRGE é um problema causado pelo desequilíbrio entre os fatores agressores e protetores do esôfago. Alguns desses mecanismos e fatores lesivos estão resumidos de forma sintética na figura 1.

Pressão basal do EEI (PBEEI)

É um dos mecanismos de defesa contra o RGE (BOIX-OCHOA; 1986, BADRIUL & VANDENPLAS; 1999), cuja variação pode ocorrer durante a respiração, as alterações no posicionamento e os movimentos corporais. A função e a pressão basal do EEI podem ser semelhantes tanto em crianças, mesmo nascidas prematuras, como em adultos (OMARI *et al.*; 1997, ORENSTEIN *et al.*; 1999).

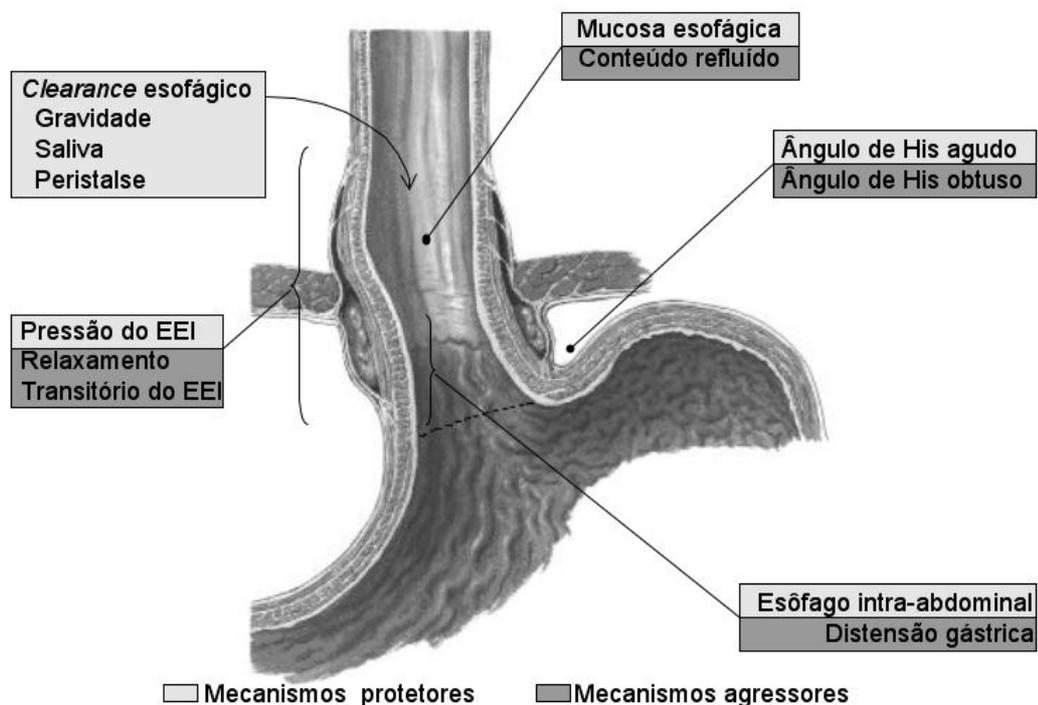


Figura 1: Mecanismos protetores e agressores que influenciam o RGE.
Adaptado de NETTER (1999).

Uma baixa PBEEI pode estar relacionada com a gravidade do RGE, correspondendo aos casos de esofagite grave (DENT *et al.*; 1988); todavia, é controverso se a baixa PBEEI atuaria como causa do RGE ou seria uma consequência da esofagite de refluxo, visto que foram relatadas alterações motoras do esôfago em decorrência da esofagite de refluxo em crianças (CUCCHIARA *et al.*; 1986, ORENSTEIN; 1992).

Relaxamento transitório do EEI (RTEEI)

É o fator mais freqüentemente relacionado com a ocorrência do RGE (WERLIN *et al.*; 1980; MAHONY *et al.*; 1988; CUCCHIARA *et al.*; 1993; KAWAHARA *et al.*; 1997). Caracteriza-se pelo relaxamento do EEI não acompanhado de deglutição.

Trata-se um mecanismo de defesa contra a distensão gástrica que permite a passagem de ar retrogradamente para o esôfago, como ocorre por exemplo na eructação.

Em crianças observou-se que 34% a 78% dos episódios de RGE foram associados ao RTEEI (WERLIN *et al.*; 1980; MAHONY *et al.*; 1988). Em pacientes adultos, o RTEEI foi associado como causa de 65% dos episódios de RGE em pacientes com esofagite e 94% dos episódios de RGE em controles (DODDS *et al.*; 1982), sugerindo a natureza multifatorial da doença do RGE.

Recentemente, considerou-se entre as causas mais prováveis para o RGE a combinação do RTEEI e de fatores anatômicos peri-esfincterianos que prejudicariam a PBEEI (THOMSON; 2002). É possível que existam outros transtornos da motilidade do trato gastrintestinal contribuindo para a ocorrência do RGE em crianças, tais como o esvaziamento gástrico lento e as anormalidades do ritmo elétrico gástrico (HILLEMEIER; 2000).

Distensão gástrica

A distensão gástrica, quando ocorre por períodos prolongados, pode facilitar o refluxo de conteúdo gástrico durante os episódios de RTEEI. A quantidade de alimento ingerida pelos lactentes freqüentemente supera a capacidade gástrica, conseqüentemente, o RGE pode funcionar como uma válvula de alívio (ORENSTEIN *et al.*; 1999). O atraso no esvaziamento gástrico, também presente nessa faixa etária, pode agravar a distensão gástrica e aumentar a ocorrência de episódios de relaxamento transitório do EEI (BOIX-OCHOA; 1986, BADRIUL & VANDENPLAS; 1999, ORENSTEIN *et al.*; 1999).

A pressão do EEI aumenta conforme o aumento da pressão intra-abdominal e de acordo com a atividade mecânica reacional. O EEI de crianças com RGE pode ser

incompetente em conter o aumento da pressão intra-abdominal comparativamente às crianças sem RGE (GOLDANI *et al.*; 2002).

Posicionamento do EEI e esôfago intra-abdominal

O ângulo do esôfago em relação ao fundo gástrico, denominado ângulo de His, contribui para a competência do EEI. O ângulo agudo (característico dos adultos), desfavorece o RGE enquanto que o obtuso (característico das crianças) o favorece. Essa última situação causa a redução da eficiência do EEI (BOIX-OCHOA; 1986, BADRIUL & VANDENPLAS; 1999).

O segmento esofágico intra-abdominal apresenta um papel fundamental entre os mecanismos de proteção contra o RGE, porque os aumentos de pressão intra-abdominal que atingem o estômago transmitem-se igualmente a esse segmento. Como a pressão aplicada em tubos é inversamente proporcional ao raio dos mesmos, os aumentos de pressão intra-abdominal são mais intensos sobre o esôfago intra-abdominal em comparação ao estômago (BOIX-OCHOA; 1986). A porção intra-abdominal do esôfago é pouco desenvolvida em lactentes, o que associado ao gradiente de pressão negativo entre a cavidade abdominal e a torácica favorece o refluxo (BADRIUL & VANDENPLAS; 1999).

Remoção do conteúdo gástrico refluído ao esôfago

A remoção do conteúdo gástrico refluído ao esôfago, chamada de *clearance* esofágico, é influenciada pelas ondas peristálticas e pela gravidade. Durante o sono, a redução da produção de saliva e a ausência de deglutição podem reduzir o *clearance* esofágico (BADRIUL & VANDENPLAS; 1999). A peristalse secundária, resposta decorrente da distensão ou da acidificação esofágica, possui papel importante no período de sono (FERREIRA *et al.*; 2002). Pacientes adultos com

DRGE apresentam essa resposta comprometida, principalmente aqueles com esofagite (HOLLOWAY; 2000). Em lactentes, a capacidade de lesão do conteúdo refluído do estômago é baixa porque esse geralmente possui um pH relativamente neutro e usualmente é isotônico (ORENSTEIN *et al.*; 1999). A acidez gástrica é baixa ao nascimento, atingindo níveis comparáveis aos de adultos em torno dos 3 meses de idade. A produção de pepsina e o volume de suco gástrico atingem padrões adultos aos 2 e aos 6 anos de idade, respectivamente (YAHAV; 1989).

1.3 Aspectos clínicos do RGE

(VANDENPLAS *et al.*; 1992, RUDOLPH *et al.*; 2001)

Os sinais e sintomas do RGE variam de acordo com a idade do paciente (figura 2). Os lactentes freqüentemente apresentam somente a regurgitação e os vômitos como sintomas, sem déficit pândero-estatural (RGE fisiológico). Uma minoria de lactentes desenvolve a DRGE.

As manifestações clínicas do RGE em lactentes podem ser: estridor, apnéia, irritabilidade, desnutrição, anemia ferropriva, eventos com risco aparente de vida e as infecções pulmonares recorrentes (FAUBION & ZEIN; 1998). O choro e a irritabilidade no lactente podem ser considerados como os equivalentes não-verbais da pirose e da dor torácica do adulto. As crianças acima de dois anos podem manifestar sintomas como dor torácica, dor epigástrica ou pirose, em substituição às manifestações de vômito e regurgitação (FAUBION & ZEIN; 1998, ORENSTEIN *et al.*; 1999). Escolares e adolescentes apresentam um padrão de queixas semelhante aos adultos, com pirose e sensação de regurgitação.

Vômitos recorrentes ou distúrbios de alimentação podem estar associados com esofagite e essa poderá desencadear complicações, tais como sangramento digestivo e formação de estenoses esofágicas. A esofagite altera o mecanismo de defesa desempenhado pela mucosa esofágica e ocorre pela combinação de três fatores: o tempo de contato do conteúdo gástrico refluído ao esôfago, a capacidade de lesão desse conteúdo e o grau de resistência dessa mucosa (BADRIUL & VANDENPLAS; 1999). A esofagite, comprometendo a função do EEI, favorece o RGE.

Sintomas respiratórios como tosse, rouquidão e sibilância podem estar presentes com ou sem manifestações gastrintestinais. As pneumonias de repetição associadas a aspiração e ao RGE são comuns nas crianças com comprometimento neurológico.

Recentemente, as crianças de uma comunidade norte-americana com DRGE grave tiveram um gene mapeado no cromossomo 13q14 para essa condição clínica (HU *et al.*; 2000), no entanto, ORENSTEIN *et al.* (2002) não obtiveram resultado semelhante. Esta diferença entre os resultados dos estudos talvez justifique-se pela diversidade dos pacientes, pela heterogeneidade da DRGE ou por ambas.

	Lactentes	1 a 2 anos	Maiores de 3 anos
Choro e irritabilidade	√		
Distúrbios do sono	√		
Regurgitação/vômitos	√	√	
Distúrbios alimentares	√	√	√
Sintomas respiratórios		√	√
Sintomas otorrinolaringológicos			√

Figura 2: Manifestações clínicas do RGE em diferentes faixas etárias.
Modificado de FERREIRA *et al.*; 2003

1.4 Diagnóstico do RGE

(VANDENPLAS *et al.*; 1992, RUDOLPH *et al.*; 2001)

Usualmente, a história da doença atual e o exame físico são suficientes para o diagnóstico do RGE não complicado. Quando existe a hipótese de DRGE em crianças, recomenda-se a confirmação diagnóstica prévia ao tratamento. Os testes de avaliação diagnóstica de RGE são:

Radiografia contrastada de esôfago-estômago-duodeno (REED). É um exame de fácil execução e relativo baixo custo, útil para detectar anormalidades anatômicas, tais como a hérnia de hiato, a estenose esofágica e a estenose hipertrófica do piloro. É um exame de curta duração, que avalia somente o período pós-prandial imediato. Quando comparado à pHmetria intraesofágica, a sensibilidade e a especificidade desse variam entre 31 a 86% e 21 a 83%, respectivamente.

Endoscopia digestiva alta. Permite a visualização e a biópsia do epitélio esofágico e pode determinar a gravidade da esofagite e as suas conseqüências, como

as estenoses esofágicas e o esôfago de Barrett. As alterações endoscópicas usualmente apresentam correlação com a esofagite à análise histopatológica, porém esta última pode estar presente na ausência de lesão endoscópica. Em nosso meio, GRUBER *et al.* (1998) testaram a sensibilidade da esofagoscopia, comparada com biópsias endoscópicas e com a análise histopatológica, para a detecção de displasia e de esofagite crônica em uma população com risco para câncer de esôfago, demonstrando a baixa sensibilidade da esofagoscopia convencional para a detecção dessas alterações anatomopatológicas.

Para as crianças, a biópsia esofágica está sempre indicada, mesmo com endoscopia de aspecto normal. Em uma pesquisa nacional, MADER *et al.* (2002) avaliaram retrospectivamente biópsias de crianças menores de 10 anos de idade utilizando análise morfométrica e detectaram que 31% dos pacientes com esofagite grau I apresentavam endoscopia normal, referindo uma concordância dessa com a esofagite graus I e II de 58% e 50%, respectivamente.

Cintilografia gastroesofágica. Por meio da ingestão de alimentação marcada com ^{99}Tc , o estômago e esôfago são rastreados para detecção de RGE no período pós-prandial. A vantagem deste exame é demonstrar o RGE com conteúdo de qualquer natureza, ácido e não ácido. A cintilografia pode auxiliar na avaliação do esvaziamento gástrico e a aspiração pulmonar pode ser detectada pela captação de isótopos na região torácica no dia seguinte ao exame. Quando comparadas às da pHmetria intra-esofágica, a sensibilidade e a especificidade desse exame variam de 15 a 59% e de 83 a 100%, respectivamente.

Manometria esofágica. Esse não é um exame indicado para o diagnóstico de RGE, embora seja utilizado em estudos sobre os mecanismos fisiopatológicos dessa

condição clínica. Pode ser útil para a investigação de dismotilidade esofágica associada ao RGE, na avaliação pré-cirúrgica da cirurgia anti-refluxo e para a localização do EEI previamente à pHmetria esofágica, principalmente em adultos.

Ultra-sonografia. Existem controvérsias quanto à sua utilização como um teste de rastreamento para o RGE. A vantagem da ultra-sonografia é tratar-se de um método não invasivo (WESTRA *et al.* 1994). Assim como o REED e a cintilografia, somente o RGE pós-prandial pode ser avaliado por este exame.

Análise da impedância elétrica intraluminal. Avalia o volume do material refluído para o esôfago, independentemente do pH. Portanto, é útil para a avaliação do refluxo de conteúdo alcalino ou do refluxo tamponado pela refeição. Atualmente a padronização da técnica em crianças ainda se encontra em fase inicial (WENZL *et al.*; 1999).

pHmetria esofágica prolongada (pHmetria). É o exame com melhor sensibilidade e especificidade (93 e 96%, respectivamente) para o diagnóstico de RGE na atualidade, quando comparado ao diagnóstico clínico associado à esofagite histológica ou endoscópica (COLLETTI *et al.*; 1995). Dentre os outros exames disponíveis, é o único que avalia o RGE durante um período de 24 horas.

Costuma-se indicar a pHmetria nos casos de suspeita de DRGE. Também, esse exame pode ser útil para detectar RGE assintomático nos casos de pneumonias de repetição, demonstrar relação temporal do RGE com sintomas atípicos, como sintomas laríngeos e dor torácica, avaliar adequação de tratamento clínico em esôfago de Barrett e DRGE grave; demonstrar a relação com apnéia em estudos polissonográficos (CANANI; 2001) e avaliar o paciente previamente à cirurgia de funduplicatura (COLLETTI *et al.*; 1995). Em 1999, um estudo nacional sugeriu a

utilização da pHmetria para o diagnóstico de RGE em recém-nascidos de muito baixo peso quando da ocorrência de eventos de hipoxemia e de apnéias (MEZZACAPPA & COLLARES; 1999) e MEYER & FISCHER (2001), em um estudo com crianças de idade entre 1 e 24 meses, sugeriram que a pHmetria associada à medida da saturação transcutânea de oxigênio pode ser útil em estabelecer a associação entre o RGE e problemas respiratórios em pacientes com sibilância crônica ou recorrente. Entretanto, considera-se que os casos de vômito e regurgitação sem complicações em lactentes não necessitam de investigação com a pHmetria (ORENSTEIN *et al.*, 1999).

A pHmetria é realizada com a utilização de um dispositivo de registro computadorizado, ao qual é conectada uma sonda passada no paciente por via nasal. Essa sonda é equipada com um micro-eletrodo que mede o pH intraesofágico. A localização do micro-eletrodo no esôfago distal (aproximadamente 5 cm acima do EEI em adultos e 2 a 3 cm em crianças) pode ser determinada por meio de estudos de imagem (estudo radiológico ou fluoroscopia), pela fórmula de Strobel ou por meio de manometria ou endoscopia esofágicas (RUDOLPH *et al.*; 2001).

Sugere-se que o RGE seja avaliado com o mínimo de restrições. A duração mínima recomendada para o exame é de 18 horas, incluindo um período de sono. A alimentação, o posicionamento corporal (posição supina ou ortostática) e as atividades do paciente são usualmente registrados em um diário de eventos pelo mesmo.

Várias medidas podem ser avaliadas por meio da pHmetria (figura 3 - exemplo de traçado de pHmetria com um sensor de pH distal em um paciente com 9 anos de idade; índice de refluxo=7,2%), tais como: o número de episódios de refluxo ácido

nas 24 horas, o número de episódios de refluxo ácido com duração maior que 5 minutos, a duração do episódio mais longo de refluxo e o percentual do tempo total de estudo com pH abaixo de 4 (índice de refluxo). O cálculo da área situada abaixo do traçado do pH ao longo do eixo do tempo pode aprimorar os resultados desse exame, uma vez que esse envolve a duração e a intensidade do RGE (ORENSTEIN; 2003). A pHmetria, entretanto, não detecta os episódios de refluxo não-ácido, como o RGE alcalino e o refluxo “tamponado” pela alimentação.

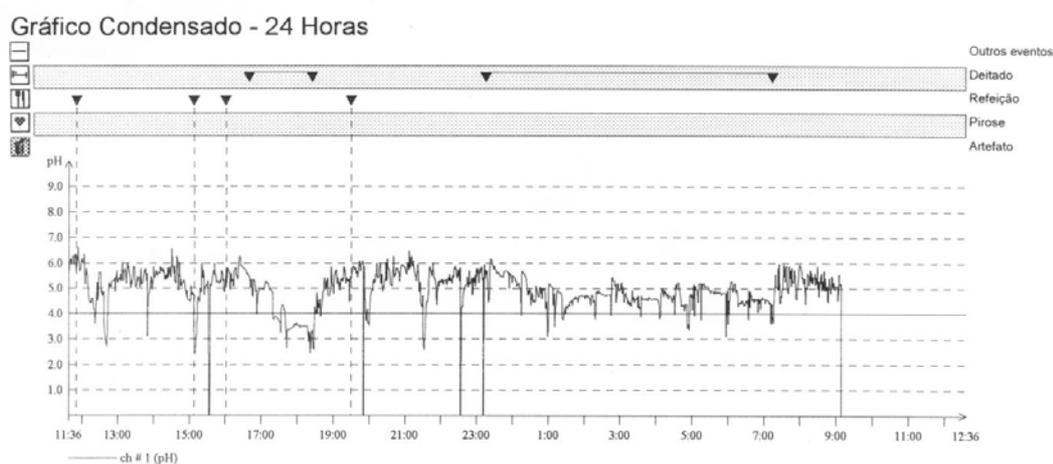


Figura 3: Exemplo de traçado de pHmetria.

1.5 Complicações extra-esofágicas do RGE

As complicações do RGE que abrangem estruturas além do esôfago denominam-se complicações extra-esofágicas. Os relatos e estudos dessas na literatura tornam-se mais freqüentes em decorrência da maior disponibilidade de métodos diagnósticos e da evolução dos conhecimentos sobre o RGE. Entre as complicações associadas ao RGE mais estudadas, cita-se os problemas otorrinolaringológicos, os eventos aparentemente ameaçadores à vida, os problemas de alimentação e a asma brônquica.

Problemas otorrinolaringológicos.

O refluxo faringolaríngeo é o RGE que atinge as estruturas acima do EES. Os problemas otorrinolaringológicos associados ao RGE em crianças abrangem a tosse crônica, a rouquidão, o *globus faringeo*, o granuloma de corda vocal, a laringomalácea, o estridor e a otite média crônica

Pensa-se que a tosse crônica possa ocorrer por estimulação do reflexo esôfago-bronquial. PALOMBINI *et al.* (1999) salientaram a importância do RGE na etiologia da tosse crônica, da asma e da síndrome da gota pós-nasal em adultos. Cerca de 50% dos pacientes sem sintomas sugestivos de RGE podem apresentar tosse crônica (ING; 1997, IRWIN *et al.*; 2000). WARING *et al.* (1995) estudaram pacientes com e sem pirose que apresentavam tosse crônica. Após a terapia anti-refluxo, manifestaram melhora da tosse com diferença estatisticamente significativa entre os pacientes sem e com pirose. IRWIN *et al.* (2002) estudaram indivíduos adultos que apresentaram melhora da tosse crônica após a cirurgia anti-refluxo, sugerindo que apesar do controle da acidez gástrica por fármacos, o RGE não-acido poderia contribuir para este sintoma.

A relação entre otite média e RGE foi avaliada por meio de um estudo em animais no qual, após a estimulação ácida da nasofaringe, foi demonstrada a disfunção da trompa de Eustáquio (WHITE *et al.*; 2002). Um estudo sobre a terapêutica anti-refluxo em adultos sugeriu que essa pode beneficiar o curso clínico e o tratamento da otite média recorrente (POELMANS *et al.*; 2001).

O laringoespasma é uma manifestação de RGE que pode apresentar risco à vida. MACERI & ZIM (2001) observaram que adultos com laringoespasma e DRGE apresentaram um aumento dos episódios de RGE com alcance até a laringe após

manobra de Valsalva, entretanto, esse e outros sintomas otorrinolaringológicos podem ocorrer mesmo na ausência de esofagite (GAVAZONI *et al.*; 2002). Esse fato poderia ser explicado pela maior resistência da mucosa esofágica à agressão do conteúdo gástrico refluído em comparação à mucosa da laringe

Na sinusite crônica em crianças, o RGE foi detectado por meio de pHmetria em 63% de uma amostra de pacientes. Após o tratamento para RGE, 79% desses pacientes apresentaram melhora dessa condição clínica (PHIPPS *et al.*; 2000).

Eventos aparentemente ameaçadores à vida.

São episódios caracterizados pela combinação de apnéia, alterações na coloração da pele (cianose, palidez ou, menos usualmente, pletora), alterações no tônus muscular, sufocamento ou engasgo (CANANI & ABREU e SILVA; 2001). Usualmente iniciam antes do 2º mês de vida e raramente ocorrem após o 8º mês. Esses eventos podem ser recorrentes, fato que aumenta o risco de morte súbita nessas crianças (HUNT; 2000). Como a prevalência de regurgitação e vômitos nesses pacientes é alta, utiliza-se a pHmetria intra-esofágica prolongada associada ao estudo polissonográfico para avaliar a relação temporal entre a apnéia e o RGE (CANANI; 2001). O estudo coorte de NUNES *et al.* (1999) avaliou os eventos aparentemente ameaçadores à vida em 56 pacientes, em sua maioria menores de 1 anos de idade, e detectou uma associação de episódios de RGE a 50% desses eventos, embora não existam dados que sugiram que o RGE seja uma das principais etiologias tanto para a síndrome de morte súbita quanto para os eventos com aparente risco de vida (BOYLE *et al.*; 2003).

Problemas de alimentação.

Caracterizam-se por comportamento de irritação durante a alimentação, tais como choro, recusa alimentar, extrusão da língua e arqueamento do corpo. Observou-se uma prevalência de 41% de RGE em crianças com problemas de alimentação (DOUGLAS & BYRON; 1996). A causa provável dos problemas alimentares pode estar associada à esofagite de refluxo, todavia esses podem ser causados meramente por problemas comportamentais, sem relação com RGE (GOLDANI; 1999).

1.6 Asma brônquica (FRITSCHER *et al.*; 2002).

É uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento. Resulta de uma interação entre fatores genéticos, ambientais e outros, que leva ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas.

No Brasil, a asma é a quarta causa de internação hospitalar em crianças e adultos jovens (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2000). Um estudo retrospectivo realizou o levantamento epidemiológico das causas de internações hospitalares decorrentes de doenças respiratórias em um hospital universitário na Região Nordeste do Estado do Rio Grande do Sul. A asma foi citada como terceira causa de internação para 228 pacientes com doenças respiratórias, em uma faixa etária entre 13 a 93 anos de idade (GODOY *et al.*; 2001).

Um estudo colaborativo ao *International study of asthma and allergy in childhood* refere que a prevalência de asma na América Latina varia entre 4 a 26,9%

na faixa etária entre 6 a 7 anos e 5 a 28% entre os 13 a 14 anos de idade (MALLOL *et al.*; 2000).

A inflamação crônica das vias aéreas e a hiper-responsividade brônquica constituem os dois principais fatores fisiopatogênicos da asma. A inflamação é resultante de interações complexas entre células, mediadores inflamatórios e a estrutura da via aérea, embora a relação precisa desses mediadores com a hiper-reatividade não esteja totalmente esclarecida (KOBZIK; 2000).

A resposta inflamatória envolve a infiltração eosinofílica, a degranulação de mastócitos, a lesão das paredes das vias aéreas e a ativação de linfócitos que produzem as citocinas responsáveis pelo início e pela manutenção do processo inflamatório.

Os mediadores inflamatórios são responsáveis por agressões ao tecido epitelial, por anormalidades no tônus da via aérea e no controle neural autonômico, envolvendo a substância P e a neurocinina A, pelas alterações na permeabilidade vascular, na função mucociliar e pelo aumento da reatividade do músculo liso da via aérea. Os mecanismos envolvidos no remodelamento da via aérea incluem o processo cicatricial da membrana basal, a hipertrofia e a hiperplasia do músculo liso, o aumento do número de células caliciformes e de glândulas submucosas e as alterações dos componentes da matriz extracelular.

O diagnóstico da asma pode ser definido pela presença de um ou mais dos seguintes critérios: sintomas de dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã; ocorrência dos sintomas em episódios e melhora espontânea ou pelo uso de fármacos para o tratamento da asma. O diagnóstico funcional da asma pode ser realizado por

meio de testes de função pulmonar, os quais auxiliam na detecção ou quantificação das doenças pulmonares.

Entre os testes disponíveis para a população pediátrica, a espirometria avalia a capacidade, os volumes e os fluxos pulmonares, a partir de manobras respiratórias padronizadas e os compara com padrões de referência para altura, sexo e idade. Entre algumas medidas aferidas pela espirometria, estão a capacidade vital forçada, o volume expiratório forçado no primeiro segundo e o fluxo expiratório forçado entre os 25 a 75% da capacidade vital forçada.

A capacidade vital forçada (CVF) é o volume de ar, expresso em litros, exalado com o máximo de esforço, após uma inspiração máxima. Nas doenças com obstrução moderada a grave, situação na qual o aprisionamento de gás prejudica a expiração, a CVF está alterada (GODFREY *et al.*; 1997).

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) é o volume de ar expirado no primeiro segundo da manobra da CVF. Os indivíduos saudáveis são capazes de eliminar mais de $\frac{3}{4}$ de sua CVF no primeiro segundo. O VEF₁ está reduzido na maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva. A relação VEF₁/CVF, denominada coeficiente de *Tiffeneau*, apresenta alta sensibilidade para detecção de obstrução e de sua respectiva gravidade.

O fluxo expiratório forçado entre os 25% a 75% da CVF (FEF₂₅₋₇₅) é a média dos fluxos correspondentes aos volumes situados entre 25% e 75% da CVF, representando os fluxos na porção média da CVF. Essa medida é independente do esforço, portanto não apresenta melhora com o treinamento da manobra da CVF. É útil para avaliar a permeabilidade das vias aéreas periféricas e apresenta alta

sensibilidade porque altera-se precocemente na evolução das doenças pulmonares obstrutivas (CASTILE; 1998, RODRIGUES *et al.*; 2002).

O método mais comum de avaliação dos testes espirométricos é a comparação de seus resultados com valores de referência previamente estabelecidos, considerando as variações intra e inter-individuais em relação ao sexo, raça e altura do indivíduo. Os valores previstos para cada medida podem ser calculados a partir de curvas de regressão considerando-se a altura e o sexo.

Os limites de normalidade considerados em função de um percentual fixo dos valores previstos para cada medida espirométrica em crianças é admitido pelas normas da American Thoracic Society. Os limites inferiores desses percentuais dos valores previstos para as medidas CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF são de 80% e de 60% para o FEF₂₅₋₇₅.

O tratamento da asma envolve, além da atenção aos sintomas, o controle da inflamação. Entre os objetivos do tratamento da asma, cita-se: prevenir a limitação crônica ao fluxo aéreo, permitir que o paciente realize suas atividades normais, manter a função pulmonar o melhor possível, reduzir a necessidade de uso de medicação de alívio de sintomas, minimizar os efeitos adversos da medicação, evitar crises de asma, diminuir o número de visitas a serviços de emergência e de internações hospitalares e reduzir a mortalidade por asma.

1.7 Asma e refluxo gastroesofágico

A asma brônquica pode ser considerada uma das complicações extra-esofágicas do RGE mais estudadas. HARDING (2003) cita uma prevalência de 82% de RGE

em adultos asmáticos, sendo que, desses, cerca de 43% apresentaram esofagite endoscópica.

Embora a relação de causa e efeito entre o RGE e da asma ainda não esteja esclarecida, várias hipóteses já foram formuladas. Os mecanismos implicados na gênese do RGE secundário à asma são: a desregulação autonômica (LODI *et al.*; 1997), o gradiente de pressão aumentado entre o tórax e o abdômen, a alteração da função da crura diafragmática e a redução da pressão basal do EEI pelos medicamentos broncodilatadores (HARDING; 2003).

GISLASON *et al.* (2002) estudaram 2661 pacientes adultos utilizando um questionário como instrumento de detecção de DRGE. Pacientes com DRGE apresentaram uma razão de chances mais elevada para sibilância e para dispnéia, comparado a controles sem DRGE. Esses resultados sugerem também que a ocorrência do RGE durante o sono estaria associada aos sintomas respiratórios e a asma.

Em outro estudo, MOKHLESI *et al.* (2001) avaliaram pacientes adultos com doença broncopulmonar obstrutiva crônica e observaram uma predominância de sintomas de DRGE nesses comparativamente a controles. Nesse estudo, os episódios de RGE não foram relacionados com piora da função pulmonar; no entanto, a importante limitação expiratória prévia dos mesmos poderia agravar os sintomas de RGE observados.

Os prováveis fatores implicados na gênese da asma secundária ao RGE são a microaspiração do conteúdo gástrico e a broncoconstrição causada pelo reflexo vagal induzido pela exposição da mucosa esofágica ao conteúdo ácido refluído (HARDING; 2003).

MANSFIELD *et al.* (1981) demonstraram aumento da resistência das vias aéreas em animais após estimulação ácida e/ou distensão do esôfago distal. CUNNINGHAN *et al.* (1992) sugeriram a existência de um mecanismo de arco reflexo via nervo vago, semelhante aos reflexos espinhais, para justificar a estimulação anormal desse nervo na ausência de mecanismos irritativos usuais.

Em pacientes asmáticos adultos, WU *et al.* (2000) avaliaram a resposta da função pulmonar à instilação de ácido clorídrico ou de solução salina no esôfago, associadas a broncoprovocação com metacolina e observaram um percentual de 35% de aumento da resistência da via aérea durante a broncoprovocação com metacolina em vigência da instilação ácida, em comparação à solução salina.

DAVIS *et al.* (1983) demonstraram broncoconstrição e sibilância em crianças com a instilação ácida esofágica. Em neonatos, por meio da distensão e da estimulação ácida do esôfago distal durante o sono de movimentos rápidos dos olhos, observou-se alterações no eletrocardiograma e no prolongamento do ciclo respiratório (RAMET; 1994).

Recentemente, novas hipóteses sobre a relação entre RGE e asma vem sendo consideradas à medida em que estudos demonstram a existência de receptores comuns às mucosas esofágica e brônquica. A substância P e a neurocinina A são cininas com propriedades vasodilatadoras e indutoras de broncoconstrição que atuam nesses receptores. Além desses efeitos, podem contribuir para a fisiopatogenia da asma por meio do aumento da permeabilidade vascular e da secreção das glândulas submucosas, da quimiotaxia de neutrófilos e eosinófilos e da estimulação de linfócitos, monócitos e macrófagos. Estima-se uma maior concentração de substância P na mucosa brônquica dos pacientes asmáticos; esses também parecem apresentar

mais fibras nervosas pulmonares imunorreativas para essa substância quando comparados a indivíduos sem asma (CHUNG; 1996).

Apesar das diferentes hipóteses que explicam a inter-relação entre essas condições clínicas, tem-se observado prevalências de RGE entre 50% e 75% em crianças e adolescentes com asma (GUSTAFFSON *et al.*; 1990, TUCCI *et al.*; 1993, BALSON *et al.*; 1998, CINQUETTI *et al.*; 2002, KHOSHOO *et al.*; 2003).

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O estudo do refluxo gastroesofágico (RGE) em pacientes asmáticos é um assunto de crescente interesse, considerando populações de adultos, crianças ou adolescentes. Embora a relação de causa e efeito entre asma e refluxo gastroesofágico não esteja definida, sabe-se que muitos pacientes asmáticos podem se beneficiar com a terapia anti-refluxo para o controle dos sintomas da asma.

Segundo Field *et al.* (1999), em abrangente meta-análise, os pacientes adultos com asma não apresentam melhora da função pulmonar com a terapia anti-RGE. A função pulmonar é pouco estudada na população pediátrica com refluxo gastroesofágico. Observa-se também escassez de estudos brasileiros publicados que contemplem a prevalência de RGE em crianças e adolescentes com asma e/ou que avaliem a função pulmonar em associação à pHmetria. Portanto, este estudo propõe-se a avaliar a prevalência de refluxo gastroesofágico em uma amostra de pacientes com asma persistente e, por conseguinte, apresentar dados que possam contribuir para o conhecimento da inter-relação entre a asma e o refluxo gastroesofágico em pacientes pediátricos.

3 HIPÓTESES DE ESTUDO

1. Crianças e adolescentes com asma persistente podem apresentar alta prevalência de refluxo gastroesofágico.

2. Crianças e adolescentes com refluxo gastroesofágico e asma persistente podem apresentar alterações mais intensas nas provas espirométricas, se comparadas a crianças com asma persistente sem RGE.

4 OBJETIVOS DO ESTUDO

Objetivo geral

Avaliar a prevalência de refluxo gastroesofágico em uma amostra de pacientes com asma persistente e idades entre 5 e 18 anos atendidas em serviço especializado de Pneumologia Pediátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Hospital da Criança Conceição.

Objetivos específicos

Comparar as características clínicas da asma e a ocorrência de sintomas de refluxo gastroesofágico entre os pacientes com e sem refluxo gastroesofágico.

Comparar os resultados da pHmetria intraesofágica prolongada e os resultados da espirometria dos pacientes com e sem refluxo gastroesofágico.

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Caracterização do estudo e dos pacientes

Foi conduzido um estudo transversal observacional entre janeiro de 2000 e agosto de 2003. Os pacientes asmáticos foram encaminhados para o estudo a partir dos ambulatórios de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Hospital da Criança Conceição, Grupo Hospitalar Conceição, na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul (figura 4).

Foram incluídos no estudo, de forma consecutiva, pacientes com idade de 5 a 18 anos, com diagnóstico clínico de asma brônquica persistente e com tratamento estável desta condição por pelo menos 30 dias, após a aceitação da proposta de participação na pesquisa firmada no Termo de Consentimento Informado (apêndice A) pelos pacientes e seus responsáveis.

Foram excluídos do estudo pacientes com asma intermitente ou com asma persistente que apresentassem broncodisplasia, fibrose cística ou outras doenças crônicas pulmonares, assim como doenças neurológicas com comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor.

5.2 Definição de asma

O diagnóstico clínico e a classificação da gravidade da asma, em persistente leve, moderada ou grave, seguiram as definições do III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (FRITSCHER *et al.*; 2002).

A asma leve persistente ocorre em um grupo de pacientes que apresentam sintomas uma ou mais vezes por semana, limitações a grandes esforços, faltas ocasionais ao trabalho ou a escola, crises de asma infreqüentes, sintomas noturnos ocasionais, utilização de fármacos broncodilatadores para alívio dos sintomas duas vezes ou menos durante uma semana e espirometria demonstrando o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) pré-broncodilatador (BD) igual ou acima de 80% do valor previsto para a idade.

Nos quadros de asma moderada, os pacientes apresentam sintomas diários, mas não contínuos, com limitações a esforços moderados, algumas faltas ao trabalho ou a escola, crises de asma freqüentes, visitas esporádicas a salas de atendimento de emergência ou internações hospitalares, sintomas noturnos mais de uma vez por semana, utilização de fármacos broncodilatadores para alívio dos sintomas duas ou mais vezes por semana e VEF_1 pré-BD entre 60 - 80% do valor previsto para a idade.

A caracterização da asma grave consiste em sintomas diários contínuos, limitações a esforços leves, faltas freqüentes ao trabalho ou escola, crises de asma freqüentes e graves com internações hospitalares ou ameaça à vida, sintomas noturnos mais de duas vezes por semana, utilizando fármacos broncodilatadores diariamente e VEF_1 pré-BD abaixo de 60% do valor previsto para a idade.

O diagnóstico laboratorial de asma, obtido por meio da espirometria com resposta ao β 2-agonista é considerado na presença de redução do VEF₁ abaixo de 80% do valor previsto para a idade ou da relação VEF₁/CVF inferior a 80 em crianças e adolescentes (RODRIGUES *et al.*; 2002).

5.3 Definição de refluxo gastroesofágico (RGE)

O diagnóstico de RGE foi definido por meio da pHmetria intraesofágica prolongada (pHmetria), com resultado positivo quando o índice de refluxo apresentasse um valor maior ou igual a 5% (BOIX-OCHOA *et al.* 1980, MAHONY *et al.*; 1988, CUCCHIARA *et al.*; 1990, KHOSHOO *et al.*; 2003). O índice de refluxo representa o percentual do tempo em que o pH do esôfago distal permaneça com um valor inferior a 4,0 em relação ao tempo total de estudo. Esse ponto de corte (índice de refluxo maior ou igual a 5%) distribuiu a amostra em dois grupos: pacientes com RGE (grupo 1) e sem RGE (grupo 2).

5.4 Métodos de investigação

5.4.1 Instrumento de coleta de dados

Foram registradas as variáveis demográficas, a caracterização da asma, a utilização de fármacos no tratamento de manutenção para asma e os sintomas gastrintestinais de RGE em uma ficha (anexo 1), a qual incluiu o Protocolo de Avaliação em Asma regularmente utilizado no Projeto de Educação em Asma do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

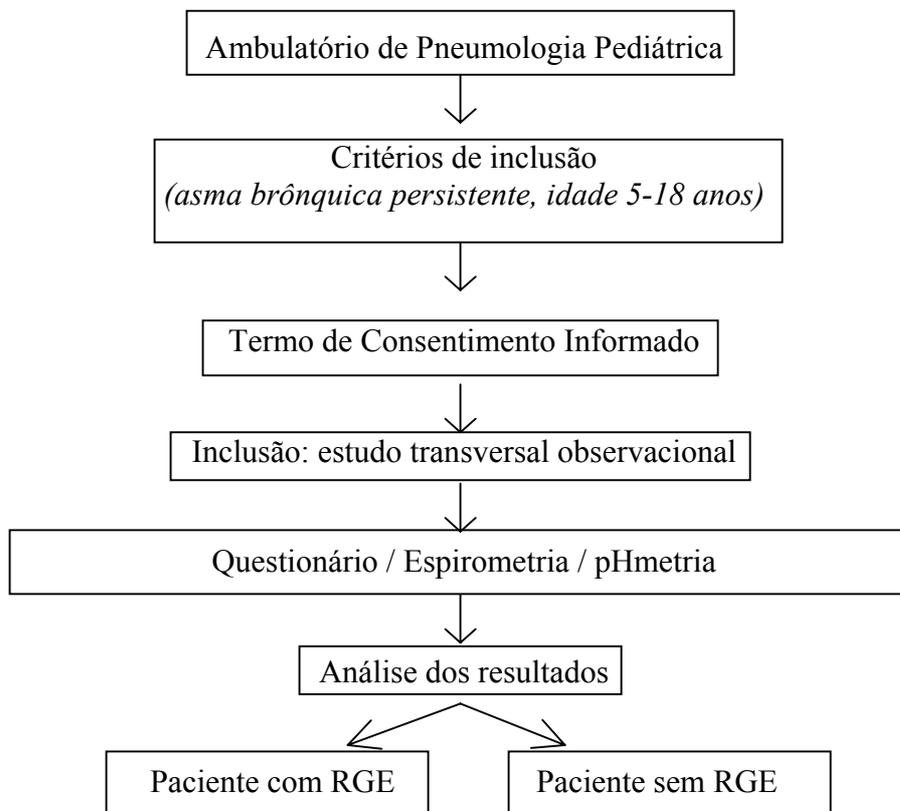


Figura 4: Desenho do estudo

5.4.2 pHmetria

O estudo de monitorização prolongada do pH intraesofágico foi realizado em nível ambulatorial utilizando-se o aparelho Digitrappet MK III com uma sonda pediátrica de pH (figura 5) com um eletrodo de antimônio, de 2,1mm de diâmetro e equipada com eletrodo de referência externo de Ag/AgCl (Synetics Medical AB, Suécia).

A metodologia para a monitorização do pH esofágico e interpretação de dados seguiram os protocolos de padronização da Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição – ESPGAN (VANDENPLAS *et al.*; 1992).

Para a realização do exame foram prescritos jejum nas oito horas prévias e

suspensão de fármacos procinéticos e bloqueadores-H₂ nas 48 horas prévias ao mesmo. Os inibidores da bomba de prótons foram suspensos com 10 dias de antecedência ao estudo.

Previamente ao estudo, realizou-se a calibragem do aparelho com a sonda a ser utilizada. Após a configuração do tipo de estudo, do número de canais e do calendário do aparelho, a sonda foi acoplada ao mesmo e então, procedeu-se a calibragem em soluções-tampão de pH 1,0 e 7,0.

O eletrodo de referência externo, ao qual foi adicionado gel condutor, foi posicionado e cuidadosamente fixado na região abdominal, no quadrante superior direito.



Figura 5: Fotografia do aparelho de pHmetria Digitrapper MKIII e da sonda pediátrica de um canal.

A colocação da sonda foi realizada por via nasal, com a utilização de gel de lidocaína a 2%, até a distância entre a asa do nariz e o esfíncter esofágico inferior, definido pela fórmula de Strobel (STROBEL *et al.*; 1979):

$$\text{Distância (cm)} = 6,7 + 0,226 \times \text{altura (cm)}$$

Este posicionamento foi verificado por exame radiológico do tórax em incidência ântero-posterior, considerado adequado quando a extremidade distal da sonda encontrava-se entre as imagens dos corpos vertebrais da oitava e da décima vértebras torácicas (T8 - T10).

Trinta minutos após a colocação da sonda, o aparelho era novamente conectado à mesma e iniciava-se a monitorização contínua do pH intraesofágico. Orientou-se ao paciente o registro de sua alimentação, dos sintomas de asma ou de vômitos, regurgitação, pirose e dor retroesternal, também do posicionamento ortostático ou supino em um diário de atividades (apêndice B). Não houve restrições quanto aos horários e tipos de alimentação, tampouco quanto aos horários de posição ortostática ou supina. As prescrições de fármacos para o tratamento da asma foram mantidas de acordo com o regime terapêutico de cada paciente.

Todos os estudos apresentaram duração mínima de 18 horas, incluindo um período de sono noturno, com retirada da sonda e transferência dos dados para o computador no dia seguinte.

Além do índice de refluxo, foram analisados o número de episódios de refluxo ácido durante o tempo de estudo e o número de episódios de refluxo ácido com duração maior que cinco minutos. Também aferiu-se o episódio mais longo de refluxo, em minutos.

Os registros do aparelho de pHmetria foram analisados e armazenados em um microcomputador compatível com IBM PC pelo programa de computador Polygram for Windows versão 2.03 (Synetics Medical AB, Suécia).

5.4.3 Espirometria

Todos os estudos de função pulmonar foram realizados por meio de espirometria no Laboratório de Fisiologia Pulmonar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo mesmo técnico. Este laboratório possui Acreditação e Certificação da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Todos os exames foram realizados no mesmo equipamento, espirômetro Jaeger Flow Pro (Erich Jaeger GmbH, Alemanha), pelo turno da manhã.

Foram suspensos o uso de fármacos broncodilatadores e anticolinérgicos 12 horas antes do exame de antileucotrienos nas 24 horas prévias. Os critérios de aceitabilidade seguiram a padronização da American Thoracic Society. Entre esses, cita-se cuidados para a realização do exame: os pacientes devem realizar uma inspiração máxima antes do início do teste, iniciar a expiração de maneira satisfatória, sem hesitação e com evidências de esforço máximo. A manobra expiratória deve durar no mínimo 3 segundos, sendo ideal uma duração de 6 segundos ou mais e a presença de um platô no último segundo da curva de fluxo-volume (RODRIGUES *et al.*; 2002). Esse tempo mínimo de duração foi observado para todos os pacientes deste estudo.

Foram obtidas três curvas de expiração máxima forçada (fase pré-broncodilatador). Após, o paciente recebeu 200µg de salbutamol sob a forma de aerossol administrado por meio de nebulímetro dosimetrado acoplado a espaçador adequado a idade. Vinte minutos após a administração desse, foram novamente obtidas três curvas de expiração máxima forçada (pós-broncodilatador).

Para a análise do estudo foram utilizadas as melhores curvas obtidas pré e pós-broncodilatador. As medidas espirométricas esperadas para a idade e seus valores

referenciais foram calculadas pelo programa de computador Lab Manager versão 4.34a (Erich Jaeger GmbH, Alemanha), em microcomputador compatível com IBM PC conectado ao espirômetro.

5.5 Análise estatística

O cálculo do tamanho amostral foi realizado considerando uma faixa de prevalência de 50 a 63% de RGE para a população em estudo (BUTS *et al.*; 1986, GUSTAFSSON *et al.*; 1990, ANDZE *et al.*; 1991). Foi estimada uma amostra de 37 pacientes para um nível de confiança de 95% e uma margem de erro de 16 pontos percentuais. Utilizou-se o programa de computador Epi Info versão 6.04c (Organização Mundial de Saúde, Suíça) para esse cálculo.

O desfecho principal foi a prevalência de RGE (pHmetrias com índice de refluxo $\geq 5\%$) entre os pacientes da amostra.

Os desfechos secundários consistiram da comparação entre os dois grupos para as variáveis de categorização da asma; a ocorrência de sintomas atribuíveis ao RGE; o uso de fármacos no tratamento de manutenção para asma; os resultados da pHmetria nos períodos de estudo total, supino e ortostático; o tempo dos períodos de estudo total, supino e ortostático e os resultados da espirometria. A correlação entre o índice de refluxo e as medidas da espirometria considerou os pacientes dos dois grupos.

Para análise estatística, foram utilizados o teste *t* de Student, o teste *T* de Wilcoxon, o teste exato de Fisher e o coeficiente de correlação para postos de Spearman. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo em todas as análises de desfecho (CALLEGARI-JACQUES; 2003).

Os dados foram organizados em planilha (apêndice C) utilizando-se o programa de computador Microsoft Excel for Macintosh versão X (Microsoft Corporation, Estados Unidos da América) e analisados com auxílio do programa de computador Statistic Package for Social Sciences for Windows versão 10.0 (SPSS Incorporated, Estados Unidos da América).

5.6 Aspectos éticos

Este estudo é parte do Projeto “Motilidade do trato digestivo superior em crianças com asma e refluxo gastroesofágico”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (número 00291), em conjunto com seu Termo de Consentimento Informado.

As fontes financiadoras do projeto 00291 foram a FAPERGS e a FIPE - HCPA. A fonte financiadora da Bolsa de Mestrado foi a CAPES. A fonte financiadora do Programa de Qualificação Docente foi a Universidade Luterana do Brasil. Não houve conflito de interesses na realização desta pesquisa.

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização da amostra

A amostra foi composta de 38 pacientes. A idade dos pacientes foi $9,5 \pm 2,4$ anos (média \pm erro-padrão), com idades mínima e máxima de 5 e 15 anos, respectivamente. A distribuição etária dos pacientes encontra-se representada na figura 6. Quanto ao sexo, 23 pertenciam ao sexo masculino (59%). A maioria dos pacientes procedeu da cidade de Porto Alegre (63%).

6.2 Caracterização da asma brônquica

Na maioria dos pacientes, a história progressiva de sintomas caracterizados por sibilância, tosse e dispnéia iniciou antes do primeiro ano de vida (67% e 60% nos grupos 1, com RGE e 2, sem RGE, respectivamente).

Nas estações do ano com predomínio de crises de asma, inverno e primavera, 61% dos pacientes do grupo 1 apresentaram sintomas de sibilância, tosse e dispnéia além de 7 dias por mês, enquanto que 60% dos pacientes do grupo 2 apresentaram os mesmos sintomas no máximo durante 7 dias de um mês.

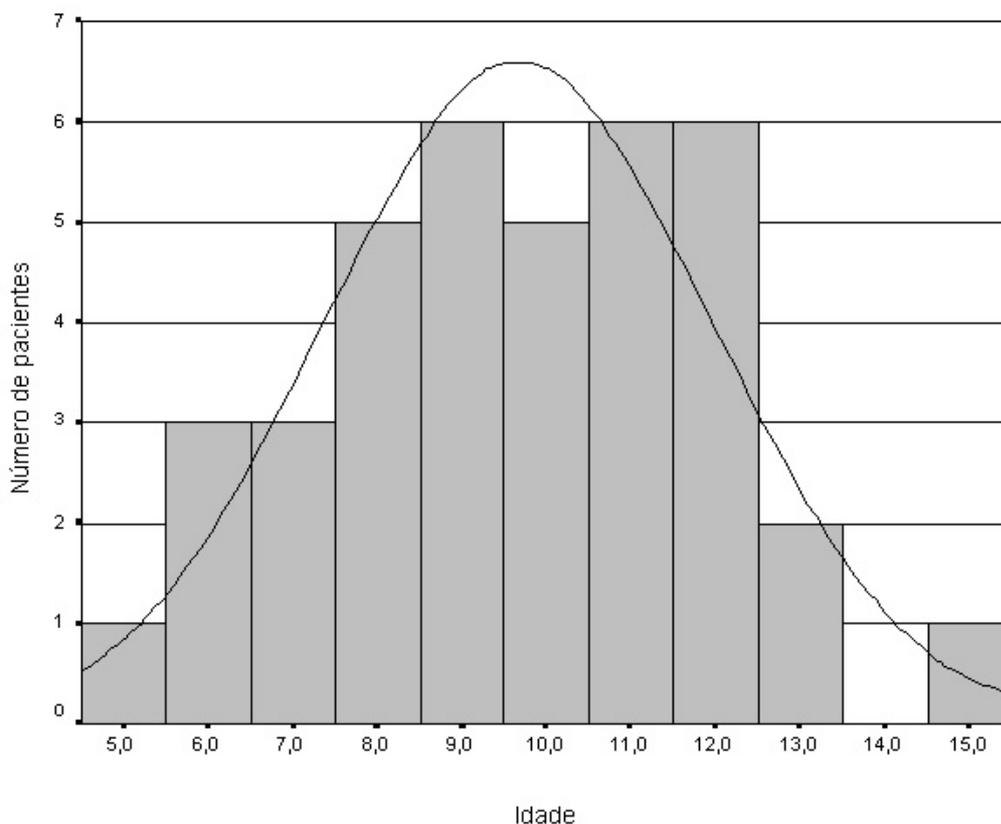


Figura 6: Histograma da distribuição etária dos pacientes

Em um período de 12 meses prévios ao estudo, 22% dos pacientes do grupo 1 e 35% dos pacientes do grupo 2 buscaram atendimentos por asma em serviços de emergência.

O percentual da ocorrência de sintomas durante o exercício foi de 27,7% e 30% nos grupos 1 e 2, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para estas características (tabela 1).

TABELA 1

COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA ASMA ENTRE OS PACIENTES COM RGE (GRUPO 1) E SEM RGE (GRUPO 2)

Característica clínica	Grupo 1 (n=18)	Grupo 2 (n=20)	P*
Início dos sintomas antes de 1 ano de idade	12 (67%)	12 (60%)	0,745
Ocorrência de sintomas em até 7 dias/mês ¹	7 (39%)	12 (60%)	0,475
Atendimentos em emergência nos últimos 12 meses	4 (22%)	7 (35%)	0,485
Ocorrência de sintomas durante o exercício	5 (28%)	6 (30%)	0,999

* Teste exato de Fisher

¹ nas estações do ano com predomínio das crises de asma

RGE: refluxo gastroesofágico

6.3 Caracterização dos sintomas atribuíveis ao RGE

A ocorrência de sintomas atribuíveis ao RGE foi semelhante nos dois grupos, não observando-se diferença estatisticamente significativa (tabela 2). Dor abdominal foi relatada por 33% dos pacientes do grupo 1 e 20% do grupo 2; vômitos foram relatados por 11% dos pacientes do grupo 1 e 10% do grupo 2. Disfagia e/ou pirose foram relatados por 6% dos pacientes do grupo 1 e 10% do grupo 2.

TABELA 2

COMPARAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE SINTOMAS ATRIBUÍVEIS AO RGE ENTRE OS DOIS GRUPOS DE PACIENTES ASMÁTICOS: COM RGE (GRUPO 1) E SEM RGE (GRUPO 2).

Sintoma	Grupo 1 (n=18)	Grupo 2 (n=20)	P*
Dor abdominal	6 (33%)	4 (20%)	0,465
Vômitos	2 (11%)	2 (10%)	0,999
Pirose	1 (6%)	2 (10%)	0,999

* Teste exato de Fisher

RGE: refluxo gastroesofágico

6.4 Uso de fármacos no tratamento de manutenção para asma

Todos os pacientes, em ambos os grupos, realizavam tratamento de manutenção para asma. Do total de 38 pacientes, somente um (2,6%) fazia uso exclusivo de antagonista de leucotrienos e outro (2,6%) fazia uso exclusivo de cromoglicato dissódico. Dois pacientes (5,2%) faziam uso combinado de antagonista de leucotrienos e corticóide inalatório. Nenhum paciente fazia uso de corticoterapia, xantinas ou β 2-agonistas por via oral.

No grupo 1, 89% dos pacientes fizeram uso de 400 μ g de corticóide inalatório/dia e 50% usaram 300 μ g de β 2-agonista inalatório/dia. No grupo 2, 90% dos pacientes fizeram uso de 400 μ g de corticóide inalatório/dia e 55% usaram 162 μ g de β 2-agonista inalatório/dia. Esses valores são as medianas das dosagens diárias de fármacos utilizados. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos (tabela 3).

TABELA 3

COMPARAÇÃO DAS DOSES DE FÁRMACOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO PARA A ASMA ENTRE OS GRUPOS DE PACIENTES COM RGE (GRUPO 1) E SEM RGE (GRUPO 2).

Fármaco em uso		Grupo 1 n=18	Grupo 2 n=20	P*
Corticóide Inalatório	Dose diária ¹	400 (200-500)	400 (300-500)	0,385
	Número de pacientes	16 (89%)	18 (90%)	
β 2-agonista	Dose diária ¹	300 (12-500)	162 (15-450)	0,770
	Número de pacientes	9 (50%)	11 (55%)	

* Teste *T* de Wilcoxon

¹ Expressa em mediana (quartis 25-75) de microgramas

RGE: refluxo gastroesofágico

6.5 Resultados da pHmetria intraesofágica prolongada

A prevalência de pacientes com pHmetrias com resultado positivo (com RGE) foi 18 em 38 pacientes (47,3%). As medianas calculadas para os resultados desses estudos nos pacientes do grupo 1 foram: índice de refluxo: 9,0%; frequência de episódios de RGE: 66,5 episódios; frequência de episódios de RGE mais longos que cinco minutos: 4,5 episódios e duração do episódio mais longo: 30,5 minutos. Para o grupo 2, as medianas foram: índice de refluxo: 2,4%; frequência de episódios de RGE: 40 episódios; um episódio mais longo que cinco minutos e duração do episódio mais longo: 5 minutos. O período total de estudo apresentou uma mediana de 21 horas e 25 minutos para o grupo 1 e 21 horas e 41 minutos para o grupo 2.

O período supino de estudo apresentou duração de 8 horas e 47 minutos para o grupo 1 e 8 horas e 24 minutos para o grupo 2, com índice de refluxo de 8,7% e 0,6% nos grupos 1 e 2, respectivamente. O índice de refluxo do período ortostático do estudo apresentou uma mediana de 10,5% em um período de 12 horas e 22 minutos para o grupo 1 e 3,2% durante 13 horas e 5 minutos para o grupo 2. Na tabela 4, esses dados encontram-se descritos como medianas e quartis 25 e 75, comparando os diferentes tempos de duração do estudo e os resultados da pHmetria entre os grupos 1 e 2. A figura 7 apresenta a comparação do índice de refluxo nos períodos de estudo total, supino e ortostático entre os dois grupos, acrescida da descrição dos valores extremos para esse resultado. As linhas horizontais centrais do gráfico representam a mediana dos valores, as caixas representam os quartis 25 e 75 desses e as linhas de limites superiores e inferiores os valores extremos. O valor de P foi menor que 0,01 em todas as comparações.

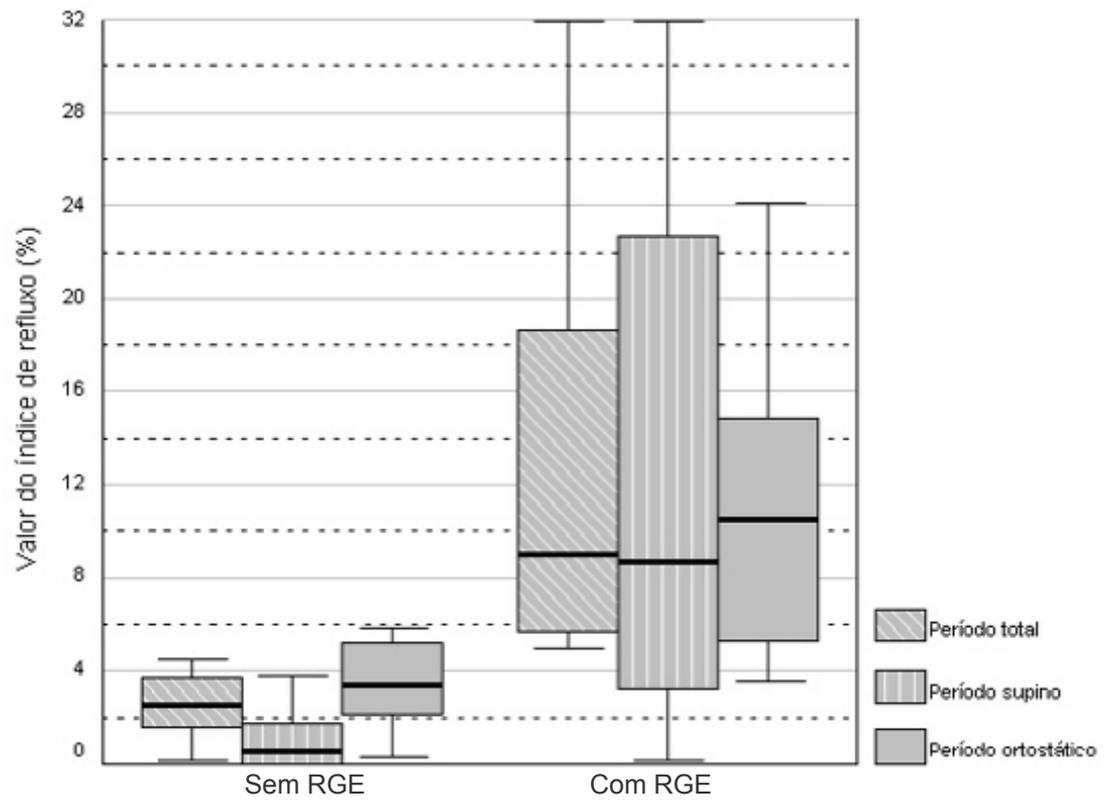


Figura 7: Distribuição dos valores do índice de refluxo entre os grupos 1 (com RGE) e 2 (sem RGE) nos períodos de estudo total, supino e ortostático.

TABELA 4

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DA pHMETRIA ENTRE OS DOIS GRUPOS DE PACIENTES ASMÁTICOS (GRUPO 1: COM RGE; GRUPO 2: SEM RGE).

Resultados ¹	Grupo 1 (n=18)	Grupo 2 (n=20)	P*
Estudo completo			
Índice de refluxo (%)	9,0 (5,7-19,0)	2,4 (1,5-3,7)	<0,001
Número de episódios	66,5 (52-104)	40 (23-61)	0,002
Número de episódios mais longos que 5 minutos	4,5 (3,8-7,3)	1 (0-2,0)	<0,001
Duração do episódio mais longo ²	30,5 (13,8-52,5)	5 (2,0-11,5)	<0,001
Duração total do estudo ²	1285 (1238-1299)	1301 (1234-1331)	0,317
Posição supina			
Índice de refluxo (%)	8,7 (3,2-23,6)	0,6 (0-1,8)	<0,001
Duração total do estudo ²	527 (476-589)	504 (442-589)	0,767
Posição ortostática			
Índice de refluxo (%)	10,5 (5,2-15,0)	3,2 (2,0-5,2)	<0,001
Duração total do estudo ²	742 (653-793)	785 (671-839)	0,272

* Teste *T* de Wilcoxon

¹ Resultados expressos em medianas (quartis 25 e 75)

² em minutos

RGE: refluxo gastroesofágico

No diário de eventos, a ocorrência de sintomas de sibilância, dispnéia ou tosse, pirose ou dor abdominal durante o período do exames não foi descrita por paciente algum.

6.6 Resultados da espirometria

Cada uma das medidas espirométricas foi analisada por meio das médias dos percentuais dos valores previstos, obtidos na etapa pré-broncodilatador (tabela 5).

A capacidade vital forçada (CVF) apresentou uma média de 85,8% do valor previsto no grupo 1 e 86,2% do valor previsto no grupo 2. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) apresentou uma média de 83,8% do valor previsto no grupo 1 e 80,0% do valor previsto no grupo 2. O fluxo expiratório forçado médio entre os 25-75% da CVF (FEF₂₅₋₇₅) foi 66,8% do valor previsto no grupo 1 e 56,8% do valor previsto no grupo 2. A relação VEF₁/CVF apresentou uma média de 81 no grupo 1 e 79 no grupo 2. Diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos não foram evidenciadas.

TABELA 5

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DA ESPIROMETRIA PARA OS PERCENTUAIS DE VALORES PREVISTOS ENTRE OS GRUPOS DE PACIENTES ASMÁTICOS (GRUPO 1, COM RGE; GRUPO 2, SEM RGE).

Resultados ¹	Grupo 1 (n=18)	Grupo 2 (n=20)	P*
% do previsto da CVF	85,8 (±15,0)	86,2 (±11,8)	0,935
% do previsto do VEF ₁	83,8 (±20,7)	80,0 (±12,3)	0,492
% do previsto do FEF ₂₅₋₇₅	66,8 (±38,1)	56,8 (±26,5)	0,346
% do previsto para VEF ₁ /CVF	81,0 (±12,4)	79,0 (±11,5)	0,636

* Teste *t* de Student

¹ Expressos em média ± erro padrão

RGE: refluxo gastroesofágico

CVF: capacidade vital forçada

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

FEF₂₅₋₇₅: fluxo expiratório forçado entre os 25% - 75% da CVF

A comparação da espirometria entre os grupos também foi realizada por meio da classificação das medidas dos estudos de função pulmonar como normais, se os

valores observados ao exame pré-broncodilatador estivessem iguais ou acima dos limites inferiores dos valores previstos, para cada medida, caso contrário, essas medidas foram consideradas como alteradas.

No grupo 1, 55,6% dos estudos apresentaram CVF alterada e em 44,4% normal; no grupo 2, 30% e 70% apresentaram CVF alterada e normal, respectivamente.

A análise do VEF₁ no grupo 1 indicou que 55,6% dos estudos apresentaram VEF₁ alterado e em 44,4% desses, normal; no grupo 2, 50% dos estudos apresentaram VEF₁ alterados e normais.

Demonstrou-se alteração do FEF₂₅₋₇₅ em 66,7% dos estudos e valores normais em 33,3%, no grupo 1. No grupo 2, os percentuais de valores alterados e normais foram 60% e 40%, respectivamente.

Os percentuais de espirometrias com resultados das medidas, observadas na etapa pré-broncodilatador, abaixo de seus limites inferiores previstos foram semelhantes nos dois grupos de pacientes (tabela 6).

Na análise de correlação entre o índice de refluxo e as medidas da espirometria, foram considerados os valores observados pré-broncodilatador da CFV, do VEF₁ e do FEF₂₅₋₇₅ dos dois grupos (tabela 7).

Foi observado um grau de correlação $-0,17$ entre a CVF e o índice de refluxo. O grau de correlação entre o VEF₁ e o índice de refluxo foi $-0,17$. O FEF₂₅₋₇₅ apresentou um grau de correlação com o índice de refluxo de $-0,10$. Nenhuma análise de correlação apresentou-se estatisticamente significativa.

TABELA 6

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS NORMAIS E ALTERADOS DA ESPIROMETRIA ENTRE OS PACIENTES COM RGE (GRUPO 1) E SEM RGE (GRUPO 2).

Resultado		Grupo 1 (n=18)	Grupo 2 (n=20)	Total de pacientes	P*
CVF	Alterada	10 (55,6%)	6 (30%)	16	0,112
	Normal	8 (44,4%)	14 (70%)	22	
VEF ₁	Alterado	10 (55,6%)	10 (50%)	20	0,751
	Normal	8 (44,4%)	10 (50%)	18	
FEF ₂₅₋₇₅	Alterado	12 (66,7%)	12 (60%)	24	0,742
	Normal	6 (33,3%)	8 (40%)	14	

* Teste exato de Fisher

RGE: refluxo gastroesofágico

CVF: capacidade vital forçada

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

FEF₂₅₋₇₅: fluxo expiratório forçado entre os 25% - 75% da CVF

TABELA 7

GRAUS DE CORRELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE DE REFLUXO E AS MEDIDAS DA ESPIROMETRIA NOS DOIS GRUPOS DE PACIENTES ASMÁTICOS (n=38).

Correlação do índice de refluxo <i>com</i>	Grau de correlação	P*
CVF	-0,17	0,28
VEF ₁	-0,17	0,29
FEF ₂₅₋₇₅	-0,10	0,54

*Coeficiente de correlação para os postos de Spearman

6.7 Síntese dos resultados

A amostra foi totalizada em 38 pacientes. A idade dos pacientes foi $9,5 \pm 2,4$ anos (média \pm desvio-padrão), 23 desses pertenciam ao sexo masculino (59%). A maioria dos pacientes iniciou os sintomas caracterizados por sibilância, tosse e dispnéia antes do primeiro ano de vida. Os pacientes do grupo 2 (sem RGE) permaneceram menos tempo com sintomas de sibilância, tosse e dispnéia durante as estações do ano com predomínio das crises de asma. A procura por atendimentos de emergência e o percentual de ocorrência de sintomas durante o exercício foram semelhantes nos dois grupos (tabela 1), assim como a ocorrência de sintomas atribuíveis ao RGE (tabela 2) e a utilização de fármacos no tratamento de manutenção para asma (tabela 3).

A prevalência de RGE foi 47,3%. Os resultados desse exame mostraram diferenças estatisticamente significantes (tabela 4) entre os dois grupos ($P < 0,01$), os quais não apresentaram diferença entre o tempo de realização (duração) do estudo.

A análise das espirometrias não evidenciou diferenças estatisticamente significantes nos resultados pré-BD entre os dois grupos (tabela 5) para os percentuais obtidos dos valores previstos para a capacidade vital forçada (CVF), para o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), para o fluxo expiratório forçado entre os 25-75% da CVF (FEF_{25-75}) e para a relação VEF_1/CVF . Quando as espirometrias foram consideradas como normais ou alteradas em função dos resultados obtidos na etapa pré-broncodilatador deste exame em relação aos limites inferiores previstos para cada uma das medidas descritas acima, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (tabela 6). Não houve correlação (tabela 7) entre o índice de refluxo e os resultados das medidas da espirometria de ambos grupos.

7 DISCUSSÃO

Na literatura, vários estudos relatam prevalências diversas de refluxo gastroesofágico em crianças e adolescentes asmáticos (GUSTAFFSON *et al.*; 1990, TUCCI *et al.*; 1993, BALSON *et al.*; 1998, CINQUETTI *et al.*; 2002, KHOSHOO *et al.*; 2003). Neste estudo, a prevalência de pHmetrias consideradas como alteradas foi 47,3%. O estudo brasileiro de PASTORINO *et al.* (1998) avaliou retrospectivamente 237 crianças e adolescentes com asma e obteve uma prevalência de apenas 24% de RGE, entretanto, esse estudo considerou outros exames (cintilografia e REED) para o diagnóstico de RGE. Este estudo foi específico para pacientes com asma persistente na faixa etária dos 5 aos 18 anos de idade e considerou os sintomas de asma e de RGE, os resultados de espirometria e de pHmetria, de acordo com recomendações atuais de investigação de asma e RGE (GOLD *et al.*; 2003).

Os pacientes participantes foram incluídos no estudo por meio de encaminhamento a partir de dois serviços de referência de Pneumologia Pediátrica, que assistem a região metropolitana de Porto Alegre e o interior do estado. Uma vez que a seleção de pacientes asmáticos com base em sintomas de RGE poderia

influenciar a prevalência desse último, tentou-se minimizar este viés selecionando os pacientes de forma consecutiva, sendo o critério de inclusão, além da faixa etária, o diagnóstico clínico de asma brônquica persistente, de acordo com o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (FRITSCHER *et al.*; 2002) e a estabilidade do tratamento da asma por mais de 30 dias.

A idade mínima de 5 anos foi estabelecida como critério de inclusão porque os pacientes abaixo desta idade poderiam ter dificuldade na realização da espirometria (BOAT *et al.*; 1995). A faixa etária dos pacientes em alguns estudos que avaliaram asma e RGE variou de 3 a 20 anos de idade (GUSTAFFSON *et al.*; 1990, TUCCI *et al.*; 1993, BALSON *et al.*; 1998, CINQUETTI *et al.*; 2002, KHOSHOO *et al.*; 2003); no entanto, dentre esses somente o de KHOSHOO *et al.* (2003), a semelhança deste estudo, avaliaram pacientes com idade inicial de 5 anos de idade.

A maioria dos pacientes iniciou os sintomas de sibilância, tosse e dispnéia antes do primeiro ano de vida, sem diferença entre os pacientes com e sem pHmetria alterada (tabela 1). Os sintomas desde o primeiro ano de vida poderiam representar um comprometimento mais grave das vias aéreas nestes pacientes. Conforme sugerido por MARTINEZ *et al.* (1995), o comprometimento da função pulmonar em crianças poderia ser causado pelas alterações que ocorrem na via aérea de pacientes asmáticos, embora a quantificação desse comprometimento não seja conhecida.

Houve uma predominância de sintomas de sibilância, tosse e dispnéia no inverno e na primavera - estações do ano relacionadas com a piora das crises de asma - nos 2 grupos de pacientes. Sessenta e um por cento dos pacientes do grupo 1 permaneciam com sintomas por mais de 7 dias durante um mês nessas estações do ano, enquanto que em 60% dos pacientes do grupo 2, os sintomas cessavam em até uma semana.

Embora não houvesse diferença estatisticamente significativa na duração de sintomas de asma entre os 2 grupos, estes foram mais duradouros no grupo 1 (tabela 1).

Da mesma maneira, o número de atendimentos em serviços de emergência nos 12 meses anteriores à inclusão dos pacientes no estudo, bem como a ocorrência de sintomas durante o exercício não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos, sugerindo a semelhança entre os pacientes dos dois grupos em relação às características da asma (tabela 1).

A ocorrência de sintomas atribuíveis ao RGE (dor abdominal, pirose, vômito e/ou regurgitação) nos dois grupos não apresentou diferenças estatisticamente significantes (tabela 2). Na maioria dos pacientes, esses sintomas não eram referidos nas consultas de rotina e passaram a ser evidentes somente após questionamento dirigido. Os relatos desses sintomas não apresentaram relação com as crises de asma.

A dor abdominal não é definida como sintoma de RGE; no entanto, foi considerada pela possível dificuldade das crianças em referir o sintoma de pirose, uma manifestação eminentemente subjetiva. Sugere-se que crianças poderiam começar a manifestar a ocorrência de pirose entre 6 a 8 anos de idade (BOYLE *et al.*; 2003). Crianças mais novas, diferentemente dos adultos, que têm a capacidade de individualizar a pirose como sensação de queimação retroesternal, podem referi-la simplesmente como dor abdominal.

Em 50% dos pacientes do grupo 1, observou-se a ausência de sintomas usualmente relacionados ao RGE. Este dado já foi relatado por outros autores que estudaram sobre o RGE em crianças. SHEIKH *et al.* (1999) observaram ausência de sintomas de RGE em 44% de 84 lactentes chiadores. BLECKER *et al.* (1995) encontraram uma prevalência de 63% de RGE em 62 crianças com queixas

respiratórias crônicas, incluindo asma e tosse; no entanto, sem o relato concomitante de sintomas de RGE. Em nosso meio, FELIX & VIEBIG (1999) avaliaram 60 crianças com suspeita de DRGE por meio de pHmetria e verificaram a maior ocorrência de resultados alterados em pacientes com queixas digestivas em comparação a pacientes com queixas respiratórias ou otorrinolaringológicas.

A ausência de sintomas de RGE em uma população de adultos asmáticos foi estudada por HARDING *et al.* (2000), que observaram uma prevalência de pHmetrias alteradas em 62% dos pacientes do estudo, mesmo sem sintomas de RGE.

Quanto às doses utilizadas dos fármacos (corticóide inalatório e β 2-agonista) no tratamento de manutenção para asma, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (tabela 3), embora a mediana das dosagens de β 2-agonistas tenha sido mais elevada no grupo 1. SONTAG *et al.* (1990) sugeriram que a alta prevalência de RGE em pacientes com asma não seria uma consequência direta da utilização de broncodilatadores. Nesse estudo de caso-controle, a intensidade do RGE em adultos asmáticos não apresentou diferença entre os indivíduos asmáticos em decorrência do uso de β 2-agonista no regime terapêutico para asma, mas sim em decorrência do paciente ser asmático ou não (controles).

Nenhum paciente deste estudo fazia uso de corticóide por via oral ou de xantinas como parte da terapêutica de manutenção do controle da asma no momento dos exames. O corticóide sistêmico poderia influenciar os resultados dos exames, assim como foi demonstrado no estudo de LAZENBY *et al.* (2002), que observaram o aumento da frequência de episódios de refluxo em pacientes adultos com asma estável após a utilização de 60mg/dia de prednisona durante uma semana. Em

relação às xantinas, essas podem aumentar a secreção ácida gástrica e reduzir a pressão basal do esfíncter esofágico inferior (HARDING; 2003).

Os estudos da função pulmonar em Pediatria tornaram-se mais freqüentes nas últimas duas décadas, a partir de pesquisas epidemiológicas, de avaliações funcionais e de avaliações clínicas de pacientes. Entre os principais objetivos desses estudos, cita-se: detectar doença pulmonar, quantificar a gravidade de doença diagnosticada e avaliar os efeitos de terapias (RODRIGUES *et al.*; 2002). Dentre esses estudos, a espirometria é um exame não-invasivo e de execução relativamente fácil, cujos resultados retornam diversas informações sobre a função pulmonar.

A pHmetria intraesofágica prolongada realizada em nível ambulatorial tornou-se possível graças ao advento dos aparelhos portáteis de coleta de dados. Esse exame permite que o paciente permaneça em seu ambiente, sem limitação importante de suas atividades, resultando em dados coletados de maneira mais fisiológica (VANDENPLAS & SACRÉ-SMITS; 1987). A influência da rotina diária do paciente torna essa modalidade de investigação superior àquela conduzida em ambiente hospitalar (VANDENPLAS *et al.*; 1992). Na prática, a maioria dos pacientes deste estudo, que freqüentavam a escola, deixou de atender as aulas no dia do exame, justificando a falta escolar com a preocupação estética pelo uso da sonda naso-esofágica. Tal fato já foi descrito por MEARIN *et al.*(1998) em pacientes adultos.

O posicionamento adequado do eletrodo de pH é importante para a obtenção de resultados precisos. Em adultos, recomenda-se a manometria prévia para o estabelecimento da distância entre a narina e o EEI, após esta aferição, a sonda de

pHmetria é posicionada 5 cm acima do ponto de inversão de pressão do EEI. Em crianças, a manometria prévia não é obrigatória, sendo recomendada a confirmação do posicionamento da sonda de pHmetria, aproximadamente 2 a 3 cm acima desse esfíncter, por meio de estudo radiológico (VANDENPLAS *et al.*; 1992, RUDOLPH *et al.*; 2001).

Neste estudo, o posicionamento da sonda foi realizado por meio da fórmula de Strobel (STROBEL *et al.*; 1979) e posteriormente confirmado com a radiografia de tórax em incidência ântero-posterior. Além dessa função, a radiografia possibilitou a demonstração do trajeto adequado da sonda no trato digestivo.

Diversos exames foram empregados por diferentes autores como métodos de localização do posicionamento da sonda de pH em pacientes pediátricos. TUCCI *et al.* (1993) fizeram uso da fórmula de Strobel associada a radiografia de tórax para essa localização, como neste estudo. Na tabela 8 encontram-se descritos outros estudos que avaliaram o RGE em crianças e adolescentes por meio da pHmetria, associado ou não a sintomas respiratórios, a doenças respiratórias crônicas e à asma. A prevalência de RGE nos pacientes apresentou uma ampla faixa de variação, justificável pelas diferenças entre a idade dos mesmos e diferentes objetivos e desenhos dos estudos.

TABELA 8.
EXAMES EMPREGADOS PARA A LOCALIZAÇÃO DA SONDA DE pH
EM ESTUDOS DE AVALIAÇÃO DE RGE EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES.

Autores	Exame ¹	Fator em estudo ²	Prevalência de RGE	Idade ³
BUTS <i>et al.</i> ; 1986	FLR.	RGE e DRC	61%	0-10
CUCCHIARA <i>et al.</i> ; 1990	STR	RGE	85%	1-12
ANDZE <i>et al.</i> ; 1991	STR	RGE e SR	64%	0-20
TUCCI <i>et al.</i> ; 1993	STR e RAD	RGE e Asma	75%	1-15
BLECKER <i>et al.</i> ; 1995	FLR	RGE e DRC	63%	2-16
CUCCHIARA <i>et al.</i> , 1995	STR e FLR	RGE e SR	82%	0-14
KHOSHOO <i>et al.</i> ; 2003	RAD	RGE e Asma	59%	5-10
Este estudo	STR e RAD	RGE e Asma	47,3%	5-15

RGE: refluxo gastroesofágico

¹ FLR: Fluoroscopia; RAD: Radiografia; STR: Fórmula de Strobel

² DRC: doença respiratória crônica; SR: sintomas respiratórios

³ faixa etária dos pacientes, em anos de vida

Considerou-se como adequado o período mínimo de 18 horas de estudo com a inclusão do período de sono, segundo recomendações da ESPGAN (VANDENPLAS *et al.*; 1992) e da NASPGN (RUDOLPH *et al.*; 2001). Existem controvérsias quanto à utilização de estudos abreviados com duração menor de 18 horas. Alguns autores sugeriram a utilização de estudos abreviados como teste de rastreamento de RGE em crianças (VANDENPLAS *et al.*; 1994, BARABINO *et al.*; 1995). Por outro lado, JOLLEY *et al.* (1984) sugeriram que um estudo de pHmetria com duração inferior a 18 horas não seria indicado quando a investigação considerasse a associação de RGE com sintomas respiratórios. VANDENPLAS *et al.* (1994) estudaram a pHmetria em intervalos de 3, 6, 9, 12 e 24 horas em uma população de lactentes entre 6 e 10 semanas e observaram uma grande variação intra-individual nos resultados,

questionando a reprodutibilidade dos exames nos períodos abreviados. A disponibilidade dos estudos abreviados de pHmetria seria importante, principalmente para a faixa etária pediátrica devido aos problemas relacionados à permanência com a sonda; entretanto, os resultados com os estudos abreviados são pouco confiáveis e não substituem os estudos prolongados (SCHILTER *et al.*; 1993).

Neste estudo, realizou-se a pHmetria com um eletrodo de pH localizado no esôfago distal. As sondas de pHmetria equipadas com 2 a 3 eletrodos de pH, que proporcionam a monitorização concomitante do esôfago proximal ou região próxima ao esfíncter esofágico superior, são indicadas para os estudos em pacientes adultos com asma e problemas otorrinolaringológicos (HANSON *et al.*; 2000). Este exame é útil para demonstrar o alcance do refluxo ácido do estômago até as estruturas adjacentes ao trato respiratório, no entanto, a monitorização do esôfago proximal não mostrou vantagens em relação à monitorização somente do esôfago distal em crianças com problemas respiratórios (ARANA *et al.*; 2001, CUCCHIARA *et al.*; 1995)

A prevalência de refluxo gastroesofágico em pacientes pediátricos com asma, citada na literatura, varia entre 47,3% a 75%. Na tabela 9, encontram-se descritos outros estudos que avaliaram o RGE nessa população, com idade variando entre 1 e 20 anos, tamanhos de amostras desde 36 até 79 pacientes e classificações de gravidade da asma diversas entre si. Todos os estudos citados empregaram a pHmetria, sendo o diagnóstico de RGE definido pelo índice de refluxo variando entre 4,2% e 5,0%. Em um estudo nacional, PASTORINO *et al.* (1998) obtiveram uma prevalência de 24% de RGE em 237 pacientes asmáticos e idade entre 0 a 14

anos, no entanto, consideraram os resultados de outros exames (cintilografia e REED) para o diagnóstico do refluxo gastroesofágico.

TABELA 9

PREVALÊNCIAS DE RGE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ASMA

Autores	<i>n</i>	Idade	Gravidade da asma	Prevalência
Gustafsson <i>et al.</i> 1990	42	9-20	Persistente moderada a grave	50%
Tucci <i>et al.</i> 1993	36	1-14	Asma não-controlada	75%
Balson <i>et al.</i> 1998	79	2-17	Asma não-controlada	73,4%
Cinqueti <i>et al.</i> 2002	77	3-14	Asma não-controlada	61%
Khoshoo <i>et al.</i> 2003	46	5-10	Asma persistente	59%
Este estudo	38	5-15	Asma persistente	47,3%

RGE: refluxo gastroesofágico

n: número de pacientes estudados

As diferenças entre os resultados das prevalências nos estudos citados poderiam ser explicadas pela diversidade de seus critérios de inclusão em relação a gravidade da asma dos pacientes. A partir de 2002, o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma classifica essa condição clínica, quanto à sua gravidade, em intermitente e persistente, esta última, categorizada em leve, moderada e grave. Estima-se que 60% dos casos de asma sejam intermitentes ou persistentes leves, 25 a 30% moderados e 5 a 10% graves. Este estudo pode ter apresentado uma prevalência de RGE menor em relação a outros estudos pelo fato dos pacientes terem sido incluídos de acordo com o critério de asma persistente, sem a subdivisão em leve, moderada e grave. Nos outros estudos, a predominância foi de pacientes com asma não-controlada ou com asma persistente moderada a grave.

Resultados falso-positivos não são comuns nos exames de pHmetria (JAMIESON *et al.*; 1992), aspecto que sugere uma baixa probabilidade da

prevalência de RGE nesta amostra de pacientes estar super-estimada, aliado as altas sensibilidade e especificidade de acordo com COLLETTI *et al.* (1995). Quanto ao tempo total de estudo de pHmetria intraesofágica, os dois grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação a duração dos estudos, tanto em seu período total quanto nos períodos supino e ortostático (tabela 4). Esse resultado reforça que a realização desse exame foi conduzida de maneira uniforme nos dois grupos.

Os valores dos resultados dos exames de pHmetria (índice de refluxo, número de episódios de refluxo, número de episódios mais longos que cinco minutos e a duração do episódio mais longo) apresentaram diferenças estatisticamente significantes (tabela 4) entre os grupos 1 e 2 em todos os períodos de estudo (total, supino e ortostático). O tempo de contato do conteúdo do refluxo com a mucosa esofágica, melhor representado pelo índice de refluxo, é um fator mais importante do que o número de episódios de RGE que ocorrem em um determinado período de tempo (BOIX-OCHOA; 1986). Embora o índice de refluxo seja considerado o melhor parâmetro para a análise da pHmetria, não existe consenso em relação ao seu limite de normalidade, sendo citados valores de 4,2% até 5,4% para os pontos de corte entre exames normais e alterados. VANDENPLAS & SACRÉ-SMITHS (1987) relataram valores normais de índice de refluxo até 11,5% em crianças de 0 a 15 meses de idade e até 5,4% acima dessa faixa etária, referência à qual a NASPGN considera como recomendação até os 9 anos de idade (RUDOLPH *et al.*; 2001). TUCCI *et al.* (1993) e CINQUETTI *et al.* (1999) consideraram o limite para o índice de refluxo em 4,2% em seu estudo de asma não-controlada e RGE em crianças, sendo este valor o limite considerado para adultos (DeMEESTER *et al.*; 1980). O

limite de normalidade do índice de refluxo estabelecido para este estudo foi 5% (BOIX-OCHOA *et al.* 1980), sendo também empregado por outros autores (MAHONY *et al.*; 1988, CUCCHIARA *et al.*; 1990, KHOSHOO *et al.*; 2003). Na tabela 10, encontram-se descritas as diferentes prevalências que poderiam resultar deste estudo em função de diferentes pontos de corte de normalidade para o índice de refluxo. Se neste estudo, o critério utilizado para o índice de refluxo fosse 4,2%, a prevalência de RGE seria de 21 em 38 pacientes (55%) ou 17 em 38 (44,7%) se o mesmo fosse definido em 5,4% (tabela 10).

TABELA 10

DIFERENTES PREVALÊNCIAS DE RGE OBTIDAS NESTE ESTUDO EM DIFERENTES LIMITES DE NORMALIDADE PARA O ÍNDICE DE REFLUXO

Índice de refluxo	Prevalência
4,2%	55%
5,0%	47,3%
5,4%	44,7%

RGE: refluxo gastroesofágico

A finalidade da realização da espirometria foi avaliar a função pulmonar dos pacientes no momento do estudo de pHmetria e correlacionar os valores obtidos nos dois exames. Em uma primeira etapa, foram comparadas as médias dos percentuais obtidos em relação aos valores previstos para a CVF, o VEF₁, o FEF₂₅₋₇₅ e a relação VEF₁/CVF entre os grupos (tabela 5). Essa comparação não demonstrou diferenças estatisticamente significantes, sugerindo resultados semelhantes dos testes de função pulmonar entre os dois grupos. Ainda, os dois grupos apresentaram valores muito próximos aos limites inferiores de normalidade dos percentuais em relação aos valores previstos em crianças e adolescentes (RODRIGUES *et al.*; 2002), exceto

para o FEF_{25-75} , que apresentou uma média de 66,8% para o grupo 1 e 56,8% para o grupo 2. Esta última medida apresenta importância nos estudos de função pulmonar nessa faixa etária, a qual não sofreu todos os efeitos do remodelamento da via aérea (CASTILE; 1998). Sua alteração, quando ocorre isoladamente das medidas anteriores, pode sugerir um distúrbio ventilatório obstrutivo leve (RODRIGUES *et al*; 2002).

Em uma análise adicional dos resultados da espirometria, classificou-se os valores obtidos para as medidas da CVF, do VEF_1 , do FEF_{25-75} e da relação VEF_1/CVF em normais e alterados (tabela 6). Os valores foram considerados alterados quando os resultados foram menores que os limites inferiores de referência para cada medida. Os resultados dessa análise não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos. A vantagem da comparação dos resultados obtidos na espirometria por meio dos limites inferiores de referência está em atribuir 95% dos resultados possíveis, próximos a uma linha de regressão, à uma variação da normalidade, excluindo os 5% restantes. Esses últimos valores serão considerados como alterados (PEREIRA; 2002).

A análise de correlação entre os valores obtidos nas medidas da espirometria e o índice de refluxo da pHmetria foi conduzida para avaliar uma eventual variação desse último em função das medidas da espirometria (tabela 7). Foram correlacionados os valores de CVF, FEV_1 e FEF_{25-75} com o índice de refluxo, cujos resultados não apresentaram significância. A inclusão de todos os pacientes nessa análise, independente do grupo ao qual pertencessem, atendeu a necessidade que, se existisse correlação, essa deveria ocorrer de maneira semelhante em todos os pacientes.

A influência do RGE sobre a função pulmonar foi estudada por alguns autores que empregaram a instilação ácida no esôfago distal com o objetivo de simular o evento do RGE. DAVIS *et al.* (1983) estudaram crianças entre 8 e 14 anos de idade, distribuindo os pacientes em grupos sem e com esofagite, esses últimos apresentando broncoconstrição e sibilância após a instilação ácida. SCHAN *et al.* (1994) avaliaram os mecanismos de broncoconstrição induzida por instilação ácida intraesofágica distal em pacientes com asma e RGE por meio de espirometria. Foi observada uma redução do pico de fluxo expiratório após a instilação ácida; no entanto, após o retorno do pH intraesofágico para níveis normais não houve melhora do pico de fluxo expiratório. Essa resposta foi inferida à um reflexo vagal exacerbado, que poderia representar uma alteração na atividade parassimpática da via aérea dos pacientes asmáticos. Em outro estudo, FIELD *et al.* (1998) investigaram a dispepsia em pacientes não asmáticos e com função pulmonar normal. Observaram um aumento na ventilação pulmonar após a instilação ácida do esôfago por meio de um pneumotacógrafo e da aferição dos diâmetros antero-posteriores torácicos e abdominais. Essa alteração na ventilação foi associada à dispnéia ocorrida após a instilação ácida no esôfago, sugerindo que este fato poderia explicar a ocorrência de sintomas respiratórios de maneira independente ao broncoespasmo.

Outros autores avaliaram a função pulmonar em pacientes adultos com RGE. GADEA *et al.* (1993) não encontraram diferenças na avaliação do pico de fluxo expiratório entre pacientes adultos asmáticos com ou sem RGE, diagnosticado por meio de pHmetria, sugerindo que a avaliação da função pulmonar não seria útil para diferenciar essa última condição nesses pacientes. KILJANDER *et al.* (1995) trataram pacientes adultos asmáticos para o RGE e não verificaram alterações na

espirometria em comparação àquela realizada no período pré-tratamento, sendo inferindo que a função pulmonar desses pacientes já encontrava-se próxima de 80% dos valores previstos. Esse resultado poderia dever-se ao controle satisfatório da asma nesses pacientes, apesar do tratamento adequado do RGE.

A heterogeneidade de hipóteses associada às diferenças de metodologia entre esses estudos que avaliam a influência do RGE sobre a função pulmonar poderiam explicar os diferentes resultados dos mesmos. FIELD & SUTHERLAND (1998) e FIELD *et al.* (1999) referem em suas meta-análises que apesar da melhora dos sintomas de asma após a terapia anti-refluxo, empregando fármacos ou cirurgia, não é possível demonstrar uma melhora da função pulmonar nos pacientes asmáticos.

Em resumo, este estudo observou uma prevalência de refluxo gastroesofágico, avaliado por meio da pHmetria, de 47,3% em pacientes com asma persistente e idades entre 5 e 18 anos, em acordo com a primeira hipótese do estudo. As características clínicas da asma e dos sintomas atribuíveis ao RGE não foram úteis na diferenciação dos pacientes com e sem pHmetrias positivas. A possibilidade de ocorrência de refluxo gastroesofágico em pacientes com asma persistente que não apresentem sintomas relacionados ao primeiro torna importante a discussão da indicação da pHmetria para os mesmos. Diferentemente da segunda hipótese do estudo, as medidas da espirometria não apresentaram diferenças entre os grupos, assim como a espirometria e a pHmetria não apresentaram correlação entre si.

8 CONCLUSÕES

A prevalência de refluxo gastroesofágico em uma amostra de pacientes com asma persistente e idade entre 5 e 18 anos, atendidas em serviço especializado de Pneumologia Pediátrica, foi 47,3%.

As características clínicas da asma brônquica e a ocorrência de sintomas atribuíveis ao refluxo gastroesofágico foram semelhantes nos pacientes com e sem refluxo gastroesofágico.

Os resultados da espirometria não apresentaram diferenças entre os pacientes com e sem refluxo gastroesofágico, assim como não apresentaram correlação com os resultados da pHmetria.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andze GO, Brandt ML, Vil DS, Bensoussan AL, Blanchard H. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J Pediatr Surg* 1991; 26:295-300.

Arana A, Bagucka B, Hauser B, Hegar B, Urbain D, Kaufman L, et al. pH monitoring in the distal and proximal esophagus in symptomatic infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:259-64.

Badriul H, Vandenplas Y. Gastro-oesophageal reflux in infancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14:13-9.

Balson BM, Kravitz EK, McGeady SJ. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:159-64.

Barabino A, Constantini M, Ciccone MO, Pesce F, Parodi B, Gatti R. Reliability of short-term esophageal pH monitoring versus 24-hour study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:87-90.

Blecker U, de Pont SMHB, Hauser B, Chouraqui JP, Gottrand F, Vandenplas Y. The role of “occult” gastroesophageal reflux in chronic pulmonary disease in children. *Acta Gastroenterol Bel* 1995; 58:348-52.

Boat TF, Tepper R, Stecenko A, Stenmark K, Beall R, Berberich MA, et al. Assessment of Lung Function and dysfunction in studies of infants and children. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1105-8.

Boix-Ochoa J, Lafuente JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 1980; 15:74-8.

Boix-Ochoa J. Address of honored guest: the physiologic approach to the management of gastric esophageal reflux. *J Pediatr Surg* 1986; 21:1032-39.

Boyle JT, Co J, Davidson G, Freston J, Nelson S, Tolia V, et al. Do children with gastroesophageal reflux become adults with gastroesophageal reflux? What is the role of acid suppression in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37 (Suppl 1):S65-S68.

Buts JP, Barudi C, Moulin D, Claus D, Cornu G, Otte JB. Prevalence and treatment of silent gastro-oesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *Eur J Pediatr* 1986; 145:396-400.

Callegari-Jacques SM. *Bioestatística – Princípios e prática*. Porto Alegre: Artmed; 2003.

Canani SF. *Relação temporal entre apnéia obstrutiva e refluxo gastroesofágico em lactentes [Tese de Doutorado]*. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2001.

Canani SF, Abreu e Silva FA. Síndrome da morte súbita do lactente. In: da Silva LCC. *Conduas em Pneumologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 957-60.

Carré IJ. The natural history of the partial thoracic stomach (hiatus hernia) in children. *Arch Dis Child* 1959; 34:344-53.

Castile RG. Pulmonary Function Testing in Children. In: Chernick V, Boat TF, editors. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p. 197-214.

Chung KF. Effects of nedocromil sodium on airway neurogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (Suppl 1):S112-7.

Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, Zoppi G. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma* 2002; 39:135-42.

Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Indications of pediatric esophageal pH monitoring. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:253-62.

Cucchiara S, Staiano A, Di Lorenzo C, D'Ambrosio R, Andreotti MR, Prata M, et al. Esophageal motor abnormalities in children with gastroesophageal reflux and peptic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 108:907-10.

Cucchiara S, Staiano A, Gobio Casali L, Boccieri A, Paone FM. Value of the 24 hour intraesophageal pH monitoring in children. *Gut* 1990; 31:129-33.

Cucchiara S, Bortolotti M, Minella R, Auricchio S. Fasting and postprandial mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38:86-92.

Cucchiara S, Santamaria F, Minella R, Alfieri E, Scoppa A, Calabrese F, et al. Simultaneous prolonged recordings of proximal and distal intraesophageal pH in children with gastroesophageal reflux disease and respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1791-6.

Cunningham ET, Ravich WJ, Jones B, Donner MW. Vagal reflexes referred from the upper aerodigestive tract: an infrequently recognized cause of common cardiorespiratory responses. *Ann Intern Med* 1992; 116:575-82.

Davis RS, Larsen GL, Grunstein MM. Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:393-8.

DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementsich P, et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:656-70.

Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988; 29:1020-8.

Dodds WS, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982; 307:1547-52.

Douglas JE, Byron M. Interview data on severe behavioral eating difficulties in young children. *Arch Dis Child* 1996; 75:304-8.

Field SK, Evans JA, Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1058-62.

Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? *Chest* 1998; 114:275-83.

Field SK, Gelfand GAJ, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999; 116:766-74.

Faubion WA, Zein NN. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:116-73.

Félix VN, Viebig RG. A importância da pHmetria esofágica prolongada na pesquisa do refluxo gastroesofágico patológico em crianças. *Arq Gastroenterol* 1999; 36:201-6.

Ferreira CT, Goldani HAS, Vieira SMG, da Silveira TR. Refluxo gastroesofágico na criança. São Paulo: Lemos Editorial; 2002.

Fritscher CC, Solé D, Rosário N, Fiterman J, Pastorino AC, Pereira LFF, et al. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol* 2002; 28 (Suppl 1):S1-S28.

Gadea O, Olmos J, Soifer L, de la Canal A, Precerutti J, Dubra C. Variables pH-métricas en el reflujo gastro-esofagico del paciente asmático. *Acta Gastroenterol Latinoamer* 1993; 23:129-33.

Gavazzoni FB, de Ataíde AL, Herrero Júnior F, de Macedo Filho ED. Esofagite e laringite por refluxo: estágios clínicos diferentes da mesma doença? *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002; 68:86-90.

Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Bjornsson E, Gislason D, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: A population-based study of young adults in three european countries. *Chest* 2002; 121:158-63.

Godfrey S, Barnes PJ, Naspitz CK. Asma e sibilância em crianças. Martin Dunitz: Londres. 1997.

Godoy DV, Dal Zotto C, Bellicanta J, Weschenfelder RF, Nacif SB. Doenças respiratórias como causa de internações hospitalares de pacientes do Sistema Único de Saúde num serviço terciário de Clínica Médica na Região Nordeste do Rio Grande do Sul. *J Pneumol* 2001; 27:193-8.

Gold BD, Co J, Colletti RB, Euler AR, Ferris TG, Fitzgerald JF, et al. What outcome measures are needed to assess gastroesophageal reflux disease in children? What

study design is appropriate? What new knowledge is needed? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37 (Suppl 1):S72-S75.

Goldani HAS. Motilidade do trato digestivo superior em crianças com problemas de alimentação e refluxo gastro-esofágico [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo; 1999.

Goldani HAS. Simpósio de Doença do Refluxo gastroesofágico – Diagnóstico e clínica: a visão do gastroenterologista pediátrico. *Rev AMRIGS* 2001; 45:8-11.

Goldani HAS, Fernandes MIM, Vicente YAMVA, Dantas RO. Lower esophageal sphincter reacts against intraabdominal pressure in children with symptoms of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2002; 47:2544-8.

Gruber AC, Barros SGS, Putten ACK, Gigante L, Coelho N, Sekine S, et al. Esophageal dysplasia and chronic esophagitis: detection at upper gastrointestinal tract endoscopy. *Arq Gastroenterol* 1998; 35:258-63.

Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal oesophagus. *Arch Dis Child* 1990; 65:1255-8

Hanson DG, Jiang J, Conley D, Kahrilas P. Role of esophageal pH recording in management of chronic laryngitis: an overview. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109 (Suppl):S4-S9.

Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:34-9.

Harding SM. Acid reflux and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:42-5.

Hillemeier AC. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 3rd ed. Ontario: B.C. Decker; 2000. p. 289-96.

Holloway RH. Esophageal body motor response to reflux events: secondary peristalsis. *Am J Med* 2000; 108 (4A):20S-26S.

Hu FZ, Preston RA, Post JC, White GJ, Kikuchi LW, Wang X, et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *J Am Med Assoc* 2000; 284:325-34.

Hunt CE. Sudden infant death syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 2139-43.

Ing AJ. Cough and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1997; 103 (Suppl 5):91S-96S.

Irwin RS, Madison JM, Fraire AE. The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000; 108 (Suppl 4A):73S-78S.

Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM, French CT, Callery MP. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest* 2002; 121:1132-40.

Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, et al. Ambulatory 24-h esophageal monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992; 98:1102-11.

Jolley SG, Tunell WP, Carson JA, Ide Smith E, Grunow J. The accuracy of abbreviated esophageal pH monitoring in children. *J Pediatr Surg* 1984; 19:848-54.

Kawahara H, Dent J, Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterol* 1997; 113:399-408.

Khoshoo V, Thao Le R, Haydel RM, Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003; 123:1008-13.

Kiljander TO, Salomaa ERM, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics. A double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999; 116:1257-64.

Kobzik L. O Pulmão. Cotran RS, Kumar V, Collins T, editores. Robbins – Patologia estrutural e funcional. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 626-79.

Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson L, Bradley L. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest* 2002; 121:625-34.

Lodi U, Harding SM, Coghlan C, Guzzo MR, Walker LH. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1997; 111:65-70.

Maceri DR, Zim S. Laryngospasm: an atypical manifestation of severe gastroesophageal reflux disease (GERD). *Laryngoscope* 2001; 111:1976-9.

Mader AMAA, Alves MTS, Kawakami E, Patrício FRS. Esofagite de refluxo em crianças: estudo histológico e morfométrico. *Arq Gastroenterol* 2002; 39:126-31.

Mahony MJ, Migliavacca M, Spitz L, Milla PJ. Motor disorders of the oesophagus in gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1988; 63:1333-8.

Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:439-44.

Mansfield LE, Hameister HH, Smith NJ, Glab N. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann Allergy* 1981; 47:431-4.

Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332:133-8.

Mearin F, Balboa A, Dot J, Maldonado J, Magelada JR. How standard is a standard day during a standard ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring? *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:583-5.

Meyer R, Fischer GB. Associação entre refluxo gastroesofágico e quedas da saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina em lactentes com doença ventilatória obstrutiva crônica. *J Pediatr (Rio J.)* 2001; 77:89-95.

Mezzacappa MAMS, Collares EF. Utilização da monitorização prolongada do pH esofágico no diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico em recém-nascidos. *J Pediatr (Rio J.)* 1999; 75:237-43.

Ministério da Saúde. Estatísticas de Mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2000.

Mokhlesi B, Morris A, Huang C, Curcio AJ, Barret TA, Kamp D. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 2001; 119:1043-8.

Moraes-Filho JPP, Ceconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LP, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian Consensus on Gastroesophageal Reflux Disease: Proposals for assessment, classification and management. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:241-8.

Nelson SP, Chen EH, Synair GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:569-72.

Netter F. Atlas interativo de anatomia humana [CD-ROM]. São Paulo: Artes Médicas; 1999.

Nunes ML, da Costa JC, Ferreira CP, Garcia CC, Marques FC, Spolidoro JV. Patologias associadas e prognóstico de eventos com aparente risco de vida. *J Pediatr (Rio J.)* 1999; 75:55-8.

Omari TI, Miki K, Davidson G, Fraser R, Haslman R, Goldsworthy W, et al. Characterisation of relaxation of the lower oesophageal sphincter in healthy premature infants. *Gut* 1997; 40:370-5.

Orenstein SR. Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14:338-48.

Orenstein SR. Infantile reflux: different from adult reflux. *Am J Med* 1997; 103 (Suppl 5A):114S-119S.

Orenstein SR, Izadnia F, Khan S. Gastroesophageal reflux disease in children. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 947-69.

Orenstein SR, Shalaby TM, Barmada M, Whitcomb DC. Genetics of gastroesophageal reflux disease: a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:506-10.

Orenstein SR. Tests to assess symptoms of gastroesophageal reflux in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37 (Suppl 1):S29-S32.

- Osatakul S, Sriplung H, Puetpaiboon A, Junjana C, Chamnongpakdi S. Prevalence and natural course of gastroesophageal reflux symptoms: a 1-year cohort study in Thai infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:63-7.
- Palombini BC, Vilanova CAC, Gastal OL, Stolz DP. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116:279–84.
- Pastorino AC, Accioly AP, Lanzellotti R, Camargo MCD, Jacob CMA, Grumach AS. Asma – aspectos clínico-epidemiológicos de 237 pacientes de um ambulatório pediátrico especializado. *J Pediatr (Rio J.)* 1998; 74:49-58.
- Pereira CAC. Valores de referência. *J Pneumol* 2002; 28 (Suppl 3):S34-S44.
- Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran, WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:831-6.
- Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? *Otol Neurotol* 2001; 22:477-50.
- Putnam PE, Orenstein SR. Gastroesophageal reflux in adolescents. *Adolesc Med* 1995; 6:329-39.
- Ramet J. Cardiac and respiratory reactivity to gastroesophageal reflux: experimental data in infants. *Biol Neonate* 1994; 65:240-6.
- Rodrigues JC, Cardieri JMA, Bussamra MHCF, Nakaie CMA, de Almeida MB, da Silva Filho LVF, et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol* 2002; 28 (Suppl 3):S207-S221.
- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (Suppl 2):S1-S31.

- Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. *Chest* 1994; 106:731-7.
- Schilter B, Le Coultre C, Belli DC. Gastro-oesophageal reflux in children: comparison of different durations, positions and sleep-awake periods of pH monitoring in the same patient. *Eur J Pediatr* 1993; 152:880-3.
- Sheikh S, Goldsmith LJ, Howell L, Hamlyn J, Eid N. Lung function in infants with wheezing and gastroesophageal reflux. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:236-41.
- Sheperd RW, Wrn J, Evans S, Lander M, Ong TH. Gastroesophageal reflux in children. Clinical profile and outcome with active therapy in 126 cases. *Clin Pediatr* 1987; 26:55-60.
- Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B, Schnell T, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterol* 1990; 99:613-20.
- Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979; 94:81-4.
- Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vierucci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:265-70.
- Thomson M. The pediatric esophagus comes of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34 (Suppl 1):S40-S45.

- Vandenplas Y, Sacré-Smits L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 month old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:220-4.
- Vandenplas Y, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranel S, Cezard JP, et al. 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* 1992; 14:467-71.
- Vandenplas Y, Casteels A, Nacrt M, Derde MP, Blecker U. Abbreviated oesophageal pH monitoring in infants. *Eur J Pediatr* 1994; 153:80-3.
- Waring JP, Lacayo L, Hunter J, Katz E, Suwak B. Chronic cough and hoarseness in patients with severe gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1093-7.
- Wenzl TG, Silay J, Schenke S, Peschgens T, Heimann G, Skopnik H. Gastroesophageal reflux and respiratory phenomena in infants: status of the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 19:58-64.
- Westra SJ, Derkx H, Taminiou J. Symptomatic gastroesophageal reflux: diagnosis with ultrasound. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19:58-64.
- Werlin, SL, Dodds WJ, Hogan WJ, Arndorfer RC. Mechanisms of gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1980; 97:244-9.
- White DR, Heavner SB, Hardy SM, Prazma J. Gastroesophageal reflux and eustachian tube dysfunction in an animal model. *Laryngoscope* 2002; 112:955-61.
- Wu D, Tanifuji Y, Kobayashi H, Yamauchi K, Kato C, Suzuki K, et al. Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest* 2000; 118:1553-6.

Yahav J. Development of parietal cells, acid secretion and response to secretagogues.
In: Lebenthal E, editor. Human gastrointestinal development. New York: Raven
Press; 1989. p. 341-51.

FICHA DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE

IDENTIFICAÇÃO

1. Nome do paciente.....
 2. Nome do responsável:
 3. Prontuário:
 4. Data de nascimento (dd/mm/aaaa):..... Idade () anos
 5. Sexo: 1. ()M 2. ()F
 7. Endereço:

 Telefone:
 8. Procedência: 1. () Porto Alegre 2. () Interior 3. () Metropolitana
 9. Data da 1ª avaliação na pneumologia (aaaa):

- PRONT _____
 DTNASC _____
 IDADE () _____
 SEXO () _____

 PROCED () _____

 AVALPN _____

ANAMNESE

História:

10. Idade inicio dos sintomas respiratorios (anos):
 1. () <1 2. () 1-2 3. () 3-5 4. () >6
 11. Primeira crise de asma (anos):
 1. () <1 2. () 1-2 3. () 3-5 4. () >6
 12. Época do ano em que tem mais crises:
 0.() Indiferente 1.() Primavera 2.() Verão 3.() Outono 4.() Inverno
 13. Época do ano em que tem menos crises:
 0.() Indiferente 1.() Primavera 2.() Verão 3.() Outono 4.() Inverno
 14. Numero de dias com sintomas na época de crises (em 1 mês):
 1.() todos 2.() >50% 3.() <50% 4.() ≤ 7 dias
 15. Numero de dias com sintomas na melhor época (em 1 mês):
 0.() nenhum 2.() >50% 3.() <50% 4.() ≤ 7 dias
 16. Numero de meses com sintomas no ano:
 1. () todos 2. () >6 3. () <6
 16-2. Sintomas () vezes por semana.
 16-3. Crise com exercício
 1.() Não 2.() Leve 3.() Moderado 4.() Intenso
 16-3-2. Broncodilatador no exercício
 1.() sim 0.() não
 16-4. Dias de perda () por mês
 16-5. Sono interrompido por crise () noites por mês
 ou () vezes por semana

- INICSINT () _____
 PRIMCRSE () _____
 ESTPIOR () _____
 ESTMELH () _____
 DIASEPIR () _____
 DIASEMLH () _____
 MESINT () _____
 SINTSEMN () _____
 SINTEXER () _____
 BDEXERC () _____
 DIASPERD () _____
 SONONOIT () _____
 SONOPMES () _____

Crises:

17. Sintomas iniciais:
 () Queixas nasais () Dispneia
 () Tosse () Cianose
 () Chiado
 19. Fatores desencadeantes:
 () fumaça () frio / umidade () aspirina () alimentos
 () odores () emoções () chegada da noite
 () infecções () tabagismo () mudança de tempo ()
 () poeira

- 0=NÃO / 1=SIM
 SINASAIS () _____
 SIDISP () _____
 SITOSSE () _____
 SICIANOS () _____
 SISIBILO () _____
 DFUMAÇA () _____
 DUMIDADE () _____
 DASPIR () _____
 DALIMENT () _____
 DODORES () _____
 DEMOT () _____
 DDUSK () _____
 DINFEC () _____
 DCIGAR () _____
 DDUST () _____
 DWHEATH () _____

20. Procura de emergências (nos ultimos 12 meses):
 0. () não. () sim, () vezes
 Época do ano:
 0.() Indiferente 1.() Primavera 2.() Verão 3.() Outono 4.() Inverno

21. Onde geralmente e atendido nas crises:
 1.() em casa 2.() emergência 3.() clinica particular 4.() posto

22. Já foi hospitalizado por asma:
 0. () Não. () Sim, () vezes

ATENDEMG ()
 ATENDEMS ()
 ATENDLOC ()
 HOSPITAL ()

23. Outros sintomas (História prévia):
 () Vômitos () Engasgos/disfagia () sinusites/otites
 () Dor abdominal () Irritação excessiva () Pirose
 () Apnéia

0: Não 1: Sim
 () VOMITOS
 () DORABD
 () APNEIA
 () DISFAG
 () IRRITAB
 () BCPREPET
 () SINUSOTT
 () CETOTIF
 () PRNSCORT
 () PRNSCROM

Tratamento em uso:

55. Profilaxia oral: () não () sim.
 () cetotifeno

56. Profilaxia nasal: () não () sim. Qual? _____
 () beclometasona (Beclosol, Clenil)
 () cromoglicato (Intal)
 () outro _____

57. Tto atual

() BD beta2inalat.	_____
() Anticolínicos inalat	_____
() Cromoglicato inalat	_____
() Corticost inalat	_____
() Corticost oral	_____
() BD xarope	_____
() xantina	_____
() Antag. LT4	_____

() B2INALAT
 () ANCOINAL
 () CROMINAL
 () CORTINAL
 () CORTORAL
 () B2ORAL
 () XANTINA

SCORETER ()
 SCORECLI ()

RINDEX ()
 FREQ24 ()
 FREQR5M ()
 LONGRGE ()

CVF ()
 VEF1 ()
 MMEF ()
 %F ()

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO I

Pesquisa: 'Avaliação da motilidade esofágica e função pulmonar em crianças com asma e refluxo gastro-esofágico'. Fase I.

Seu filho(a) é portador de asma brônquica, com necessidade de uso frequente de broncodilatadores e/ou corticosteróides. Estamos convidando seu filho(a) para participar da fase inicial deste estudo. Conforme os resultados dos exames a serem realizados, seu filho(a) prosseguirá ou não no estudo. Mesmo não prosseguindo no estudo, seu filho(a) receberá o tratamento adequado de acordo com os resultados dos exames.

1. Objetivo do estudo

O objetivo deste estudo é avaliar a relação entre asma brônquica e refluxo gastro-esofágico (retorno da acidez gástrica do estômago para o esôfago) em crianças com asma, visando o desenvolvimento de um tratamento mais efetivo para a asma brônquica.

2. Por que este estudo está sendo realizado?

Estudos recentes tem demonstrado que cerca de 47 a 64% das crianças asmáticas também são portadoras de refluxo gastro-esofágico. No entanto, embora houvesse melhora dos sintomas de asma e diminuição do uso de medicações para asma após o tratamento para refluxo gastro-esofágico, os estudos anteriores mostraram que não houve melhora da função pulmonar, que é o melhor exame de avaliação da gravidade da asma.

3. Como será realizada a fase inicial do estudo?

Neste estudo, seu filho(a) será submetido a 3 exames diferentes, alguns já parte da avaliação de rotina da asma brônquica: espirometria, pHmetria intra-esofágica e manometria esofágica.

a) Espirometria ou teste de função pulmonar. Este é o exame que avaliará a gravidade pulmonar na asma brônquica. Seu filho soprará em um tubo até o máximo de sua capacidade. Esta operação será repetida por 2 ou 3 vezes, após intervalos de descanso.

b) pHmetria intra-esofágica de 24 horas. Este é o melhor exame para diagnosticar o refluxo gastro-esofágico. Pela manhã, em jejum, uma fina sonda elástica será passada pelo nariz de seu filho e cuja extremidade será deixada na parte final do esôfago. A localização será comprovada com um único exame de RX de tórax. Esta sonda irá medir a acidez no esôfago continuamente durante 24 horas. Seu filho fará todas as atividades habituais durante o tempo do estudo tais como comer, dormir, brincar, assistir TV, etc. Após 24 horas, todos os dados serão analisados num computador.

4. Quais são os riscos e desconforto dos exames?

Existe um pequeno desconforto para passar as sondas, que pode ser acompanhado de náusea e algum sangramento nasal; mas que em seguida, a criança se habitua com a sonda no nariz.

5. Quem terá acesso às informações e resultados?

Somente os pesquisadores e representantes da Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre terão acesso às informações coletadas durante o estudo. Os resultados do estudo serão publicados em revistas científicas sem identificação das crianças.

6. Quais são os benefícios potenciais desta fase inicial do estudo?

Este estudo pode mostrar a presença de refluxo gastro-esofágico e contrações anormais do esôfago que podem estar presentes em pacientes com asma brônquica.

7. Quem devo procurar se surgir algum problema?

Se houver algum problema quanto à condução da investigação, converse em primeiro lugar com o médico que está cuidando do seu caso. Se mesmo assim, os problemas não forem resolvidos, procure o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

8. Como contactar o pesquisador responsável

Dra Helena A. S. Goldani
Departamento de Gastroenterologia Pediátrica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Tel:

TERMO DE CONSENTIMENTO I

Venho, através deste Termo de Consentimento, autorizar a participação de meu filho(a) _____ da pesquisa científica "**Avaliação da motilidade esofágica e função pulmonar em crianças com asma e refluxo gastro-esofágico' Fase I**, após obtenção das informações descritas acima.

Eu fui informado(a) de que a decisão pela participação ou não participação não acarretará em nenhuma punição ou modificará o plano de tratamento para o problema de meu filho(a).

Local e data

Nome do pai, mãe ou responsável

Paciente

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
LABORATÓRIO DE FISIOLOGIA DO ESÔFAGO

pHmetria intra-esofágica prolongada em crianças

1. Identificação

Nome: _____ Idade: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Prontuário: _____

Data do exame: ____/____/____ Solicitação: _____

2.. Informações adicionais:

3. Medicções em uso: _____

Suspensão para exame: _____

4. Localização da sonda de pH: _____ cm do orifício nasal.

Rx tórax: _____

