

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA

Clínica Universitária de Pneumologia

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

Manifestações pulmonares do refluxo gastroesofágico– uma revisão teórica

João Nuno Jardim Carvão (Nº 12847)

Chefe de Serviço: Prof. Doutora Cristina Bárbara

Orientadora: Dr.^a Catarina Teles Martins



Ano Lectivo 2015/2016

Índice

| | |
|--|----|
| Lista de Abreviaturas | 3 |
| Resumo | 4 |
| Abstract | 5 |
| Introdução | 6 |
| Metodologia | 8 |
| Síndromes Respiratórias relacionados com o refluxo | 9 |
| Tosse crónica e doença do refluxo gastroesofágico | 9 |
| Asma e doença do refluxo gastroesofágico | 19 |
| Doença Pulmonar obstrutiva crónica e doença do refluxo gastroesofágico | 25 |
| Síndrome da apneia obstrutiva do sono e doença do refluxo gastroesofágico..... | 30 |
| Transplante pulmonar e doença do refluxo gastroesofágico..... | 32 |
| Doenças intersticiais pulmonares e doença do refluxo gastroesofágico | 36 |
| Conclusão..... | 39 |
| Agradecimentos | 40 |
| Bibliografia | 41 |

Lista de Abreviaturas

bid – bi-diário

BO – Bronquiolite Obliterante

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

DIP – Doença Intersticial Pulmonar

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico

EDA – Endoscopia Digestiva Alta

E EI – Esfíncter Esofágico Inferior

EES – Esfíncter Esofágico Superior

FEV1 – Volume Expiratório Forçado

FPI – Fibrose Pulmonar Idiopática

IBP – Inibidor da Bomba de Protões

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

LBA – Lavado Bronco-Alveolar

PEF – Peak Expiratory Flow

PFR – Provas de Função Respiratórias

RGE – Refluxo Gastro-Esofágico

SAOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

SBO – Síndrome da Bronquiolite Obliterante

TGF – Transforming Growth Factor

Resumo

A doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição que se desenvolve quando o refluxo de conteúdo do estômago causa sintomas problemáticos e/ou complicações esofágicas ou extra-esofágicas, estando muitas vezes associada a doenças respiratórias crônicas.

Os principais mecanismos propostos são a lesão directa provocada pela microaspiração de conteúdo gástrico e o reflexo bronco-esofágico mediado pelo nervo vago. Do mesmo modo, as doenças respiratórias e o tratamento com broncodilatadores podem favorecer o RGE.

A associação entre a DRGE e diversas doenças pulmonares como a asma, o SAOS, a DPOC e a fibrose pulmonar tem sido estudada extensivamente.

Este diagnóstico pode passar despercebido em doentes que não apresentam sintomas típicos. Quando há suspeita de DRGE, um teste terapêutico com IBP está indicado. A pH-impedância é o exame diagnóstico de referência e permite evidenciar refluxo não-ácido, na qual os IBP não são eficazes.

O tratamento com da DRGE é, por vezes, complexo e pode mesmo incluir cirurgia.

Através da revisão literária da informação existente até à data da publicação desta revisão, esperamos que a compreensão das manifestações pulmonares da DRGE contribua para o desenvolvimento de novas abordagens para diversas doenças pulmonares e atenuação das consequências da DRGE.

Palavras-chave: DRGE, tosse crónica, asma, SAOS, transplante pulmonar, fibrose pulmonar idiopática

Abstract

The gastroesophageal reflux disease (GERD) is a condition that develops when the reflux content of the stomach causes symptoms and/or oesophageal/extraesophageal complications and it's often associated with chronic respiratory conditions.

The main proposed mechanisms are a direct lesion caused by micro aspiration of gastric content and an oesophageal-bronchial reflex mediated by the vagus nerve. Likewise respiratory conditions and some medications might favour gastroesophageal reflux.

The association between GERD and several pulmonary diseases like asma, OSAS, POCD and pulmonary fibrosis has been thoroughly studied.

This diagnosis may be unnoticed in patients who don't present with the typical symptoms. When there is a suspicion of GERD an empirical therapeutic test with proton pump inhibitors (PPI) is indicated. A pH-impedance test is the "gold standard" diagnostic test and it allows the differentiation between acidic and non-acidic reflux, the latter which PPI aren't effective.

The treatment of GERD is, sometimes, complex and may include surgery.

Through the revision of the latest information available to date we hope that the understanding of the pulmonary manifestations of GERD contributes to the development of new approaches of the pulmonary diseases and attenuation of the consequences of GERD.

Introdução

O refluxo gastroesofágico (RGE) é fisiológico – ocorre no período pós-prandial, é de curta duração, raramente ocorre no período de sono e é assintomático.

Devido ao largo espectro de condições que são atribuídas às manifestações patológicas do refluxo, surgiu em 2006 um consenso – Classificação Montreal – que define a DRGE como uma “condição que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo do estômago causa sintomas problemáticos e/ou complicações” esofágicas ou extra-esofágicas.¹

A DRGE é uma doença comum tendo uma prevalência de 10-20% nos países ocidentais e menos de 5% nos países Asiáticos.² No entanto existem limitações nestas estimativas epidemiológicas da prevalência da DRGE, com consequente subvalorização da patologia, uma vez que foram baseados unicamente na presença de um dos dois indicadores da doença: pirose e/ou regurgitação.

A DRGE tem um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes. Um doente com DRGE considerada disruptiva (sintomas diários ou várias vezes na semana) apresenta uma diminuição na produtividade e frequência laboral, diminuição do tempo e qualidade do sono.² Para além do impacto negativo na saúde do indivíduo, a DRGE pode ser considerada um problema de saúde pública devido ao enorme consumo de recursos de saúde que acarreta – estima-se nos EUA que sejam gastos entre 9.3 a 12.1 biliões de dólares por ano para esta patologia.³ Mais preocupante é o custo das manifestações pulmonares da DRGE estimadas em 50 biliões de dólares, quase cinco vezes mais o custo de recursos dirigidos à DRGE.³

As manifestações pulmonares da DRGE são as manifestações extra-esofágicas mais prevalentes e desafiantes. A presença de manifestações pulmonares na DRGE não é surpreendente, pois a árvore respiratória e o trato gastrointestinal tem uma relação de proximidade anatómica e de origem embriológica comum, partilhando a inervação pelo nervo vago. Existem duas grandes teorias para relação entre estas duas patologias: a teoria do refluxo e a teoria do reflexo. A primeira assenta na sua proximidade anatómica, em que o refluxo ao ultrapassar a barreira do esfíncter esofágico inferior (EEI) e superior entra em contacto direto com a laringe, faringe e por microaspiração com toda a árvore brônquica. A segunda assenta na teoria embriológica, em que a estimulação do EEI pelo ácido desencadeia uma resposta vagal com dispneia, tosse ou broncoespasmo consequente.^{3,4}

No entanto a relação entre o refluxo gastroesofágico e os sintomas pulmonares é frequentemente difícil de estabelecer com alto grau de evidência: se por um lado temos a forte associação epidemiológica, a associação temporal dos sintomas, os mecanismos fisiopatológicos plausíveis por outro lado temos a ausência de métodos diagnósticos precisos e planos terapêuticos empíricos sem base de evidência científica.

4

Reconhecendo o papel potencial da DRGE na patogénese e agravamento de doenças pulmonares comuns e ainda o seu impacto em termos de saúde pública, urge aprofundar temas fundamentais na compreensão destas patologias.

Assim, são objectivos essenciais desta revisão sistemática:

- Estudar relação patogénica entre a DRGE e as várias síndromes pulmonares
- Explicar quais os auxiliares diagnósticos disponíveis e quando aplicá-los
- Verificar o papel da terapêutica anti-refluxo no tratamento adjuvante nas várias doenças pulmonares

Assim, através do aprofundar do conhecimento entre a relação entre a DRGE e os vários síndromes pulmonares espero contribuir para melhorar o reconhecimento da DRGE como potencial fator causal ou de agravamento dos vários síndromes pulmonares e eventualmente contribuir para o melhor controlo destas patologias.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa organizada através da base de dados PUBMED utilizando as seguintes expressões: “pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease”, “chronic cough and gastroesophageal reflux” “asthma and gastroesophageal reflux”, “COPD and gastroesophageal reflux”, “lung transplant and gastroesophageal reflux”, “sleep apnea and gastroesophageal reflux”, “pulmonar fibrosis and gastroesophageal reflux”

Adicionalmente a esta pesquisa foi utilizada informação do Consenso de Montreal para o diagnóstico e tratamento da DRGE e ainda das *Guidelines* Americanas para o diagnóstico e tratamento da DRGE.

Para a pesquisa avançada foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Filtro Cronológico: 01/01/2005 – 31/12/2015
- Acesso a texto completo e gratuito
- Texto em Inglês/Português/Espanhol/Francês

Após leitura integral de todos os artigos foram utilizados 56 artigos de acordo com sua relevância, atualidade e fiabilidade. Foram excluídos os artigos que não apresentavam informação pertinente para os objetivos propostos, doentes em idade pediátrica ou DRGE na gravidez.

Os resultados deste artigo respeitarão a análise e discussão da pesquisa efectuada numa estrutura própria em que se subdividiu a relação da DRGE com as várias síndromes pulmonares nomeadamente: tosse crónica, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, síndrome da apneia obstrutiva do sono, transplante pulmonar e fibrose pulmonar. Em cada secção será abordado a prevalência, patogénese, diagnóstico e o papel da terapêutica inibidora de ácido quer farmacológica quer cirúrgica.

Síndromes Respiratórias relacionados com o refluxo

Tosse crónica e doença do refluxo gastroesofágico

A tosse crónica é definida como tosse com duração superior a 8 semanas. A DRGE, juntamente com a asma e a rinorreia posterior, é considerada uma das três etiologias mais frequentes de tosse crónica.⁴

A tosse crónica é também reconhecida como uma manifestação extra-esofágica da DRGE e está frequentemente presente na ausência de sintomatologia típica de refluxo em cerca de 50 a 75% dos doentes.^{5,6}

Prevalência

A associação epidemiológica entre a DRGE e a tosse crónica tem vindo a ser demonstrada em doentes de todas as idades.⁴

As prevalências reportadas de tosse crónica secundária a refluxo são extremamente variáveis.^{4,6,7} Por exemplo, num conjunto de três estudos prospetivos publicados por *Irwin et al.* num período de 17 anos, a prevalência de GERD como causa da tosse crónica foi aumentando progressivamente ao longo dos anos, partindo de um mínimo de 10% em 1981 sendo considerada a 4ª causa mais comum de tosse crónica, para 21% em 1990 considerada já a 3ª causa mais comum e finalmente em 1998 considerada a 2ª causa mais comum respondendo por 36% dos casos.⁶ A variabilidade desde estudo e de outros provavelmente deve-se às diferenças na população estudadas, o reconhecimento crescente da causalidade do DRGE na tosse crónica e ainda pelo facto de muitos doentes com tosse associada ao refluxo, como referido anteriormente, apresentarem DRGE silenciosa, ou seja assintomática, podendo assim subvalorizar os resultados apresentados.^{4,6,8}

Fisiopatologia

A fisiopatologia da tosse crónica relacionada com o refluxo tem sido extensivamente estudada. Tal como acontece noutras manifestações pulmonares da DRGE estão presentes mecanismos de refluxo e mecanismos reflexos.⁴

Cada movimento de tosse ocorre através da estimulação de um arco reflexo complexo. O arco reflexo é iniciado pela irritação de receptores da tosse no epitélio do trato respiratório alto e baixo, pericárdio, diafragma, esófago e estômago. Os receptores da

tosse ao serem estimulados, seja por via química ou mecânica, geram impulsos que seguem uma via aferente através do nervo vago até ao “centro da tosse” na medula. O centro da tosse por sua vez gera um sinal que segue uma via eferente através do nervo vago, frénico e nervos motores espinhais para a musculatura expiratória para produzir o movimento da tosse.

Existem três factores que são potencialmente responsáveis pela tosse crónica associada à DRGE: a estimulação da via aferente do arco reflexo da tosse quer por estimulação direta dos receptores no trato respiratório superior (ex. laringe/faringe), quer por micro/macro aspiração de conteúdo gástrico com estimulação de receptores no trato respiratório inferior ou através de um reflexo da tosse esófago-traqueobrônquico induzido pelo refluxo de ácido no esófago distal.

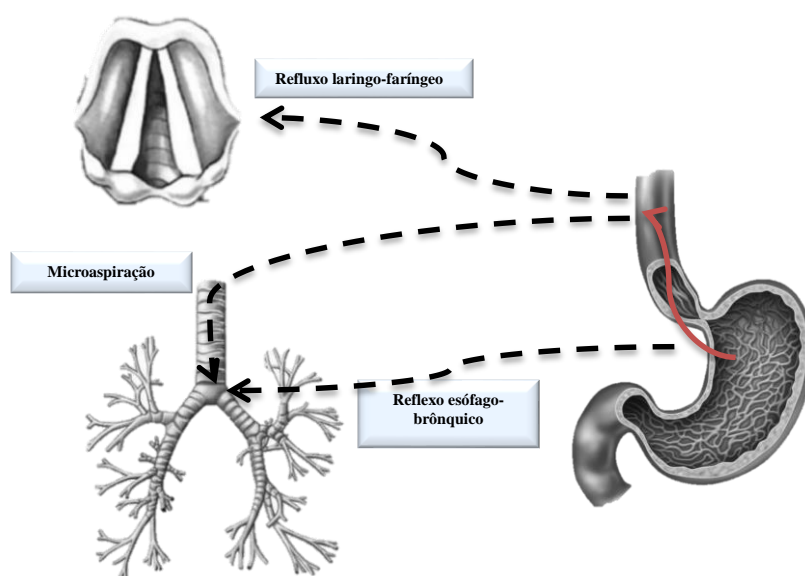


Figura 1 - ilustração dos mecanismos propostos na fisiopatologia da tosse secundária à DRGE

A tosse crónica secundária a um mecanismo de estimulação direta de receptores no trato respiratório superior (refluxo laringo-faríngeo) tem ganhado alguma atenção nos últimos anos no entanto a evidência científica é escassa e apresenta alguns problemas. Ao contrário do esôfago, em que é possível medir com facilidade o refluxo por alterações na pHmetria e/ou impedância, na laringe e faringe estas medições são mais difíceis. Primeiro porque são cavidades preenchidas por ar pelo que o seu nível basal de impedância é instável e em segundo porque é mais difícil diferenciar entre um episódio retrógrado de refluxo ou de saliva.⁹ De modo a atingir a laringe a faringe o refluxo terá que atravessar todo o comprimento do esôfago e ultrapassar o esfíncter esofágico superior (EES). Portanto, tanto um excesso de refluxo no esôfago proximal

quer uma disfunção no EES poderão, em teoria, predispor à tosse crónica. No entanto, os estudos que mediram o número e acidez de eventos de refluxo no esófago proximal, tanto em doentes não seleccionados com tosse crónica quer em doentes cujas causas de tosse crónica extraesofágica foram excluídas, mostraram que os resultados não diferiam dos doentes controlo saudáveis sugerindo que os eventos de refluxo proximal poderão não ser importantes na provocação da tosse.^{9,10}

Paralelamente em relação ao EES, segundo um estudo retrospectivo de doentes referenciados por tosse crónica excluídas causas objetivas, submetidos a manometria e pHmetria mostrou que apesar de os valores de pressão em repouso do EES estarem dentro dos valores da normalidade, 9 em 34 doentes apresentaram aumentos patológicos da pressão residual ou intra-bólus do EES no ato de engolir. A pressão residual/intra-bólus é uma medida da resistência ao fluxo entre a faringe e o esófago o que poderá significar um aumento do risco de retenção do refluxo na faringe que, por sua vez, é um potente estímulo para a tosse.¹¹ No entanto, a relevância clínica deste achado ainda está por estabelecer.

O fenómeno de micro/macro aspiração implica que uma significativa quantidade de refluxo atinja o esófago proximal e penetre na laringe e conseqüentemente no trato respiratório inferior, provocando agressão direta na mucosa respiratória por ácidos e enzimas presentes no conteúdo gástrico.^{4,12} Portanto, um excesso de refluxo no esófago proximal, falha nos mecanismos protetores reflexos laríngeos e faríngeos e a agressão pelo conteúdo ácido serão os mecanismos responsáveis pela tosse pela via da microaspiração para as vias respiratórias inferiores. Como foi referindo anteriormente, não se detetou um excesso de refluxo no esófago proximal em relação aos doentes de controlo. Os reflexos laríngeos e faríngeos protetores foram pouco estudados em doentes com tosse crónica. Segundo um estudo realizado por *Phua et al.*, o limiar de pressão de ar necessário para induzir o reflexo adutor da laringe está aumentado nos doentes com DRGE sugerindo que as respostas protetoras da laringe estavam alteradas tornando os doentes mais susceptíveis a tosse crónica. (ref 31 fisiopat). No entanto, e à semelhança dos estudos sob o EES, a relevância clínica do achado está por estabelecer. Por fim, os estudos de detecção de componentes do suco gástrico – pepsina e ácidos biliares- na expectoração e lavado bronco-alveolar (LBA) dos doentes com tosse crónica também falharam em demonstrar diferenças significativas em relação ao grupo de doentes controlo.¹³ Estes estudos apresentam algumas limitações uma vez existem

dúvidas da fiabilidade dos ensaios de detecção de enzimas e ainda de quais as enzimas que têm um papel mais importante no mecanismo de lesão das vias aéreas.

A inervação vagal que é partilhada pelo esófago e o trato respiratório promove uma via segundo a qual a estimulação dos receptores do esófago distal pelo ácido, provoca uma resposta da via aérea na forma de broncoconstrição ou tosse.^{3,13}

A constatação que tosse induzida pelo refluxo é mais frequentemente relacionada com a exposição ao ácido na porção distal do que proximal no esófago, a sua associação temporal entre os sintomas (refluxo-tosse) e ainda o facto de a laringoscopia e broncoscopia não apresentarem muitas vezes sinais de lesão provocada pelo ácido que suportam a teoria de um mecanismo neuronal que relaciona a tosse com o refluxo – o reflexo esófago-brônquico.^{4,6,13}

Existe evidência científica que suporta este mecanismo, nomeadamente os estudos de infusão ácida no esófago distal que mostravam aumentos da frequência da tosse.⁹

A evidência que fatores para além do ácido no refluxo são responsáveis pela indução da tosse crónica também tem vindo a aumentar. Embora ainda se desconheça quais são os fatores, estes podem incluir: pH alcalino, enzimas pancreáticas, bÍlis e a dismotilidade esofágica. A dismotilidade esofágica é demonstrada frequentemente em doentes com DRGE, mas ainda não é claro se é causa ou consequência do DRGE.⁶

Por outro lado, a tosse, *per si*, pode provocar refluxo com base nas alterações fisiológicas no gradiente de pressão entre a cavidade abdominal, torácica e o diafragma causadas pelo esforço realizado ao tossir, levando a um ciclo de feedback positivo entre o refluxo e a tosse.^{3,5}

Diagnóstico

Não existem características distintivas na tosse crónica secundária à DRGE, podendo ser produtiva, seca ou noturna.⁶ Apesar deste facto, existem determinadas características no perfil do doente (tabela 2) que são altamente preditivas (aproximadamente de 91%) de a tosse ser secundária ao refluxo gastroesofágico e portanto responder à terapêutica com inibidores da bomba de protões (IBP).⁶

A investigação da DRGE está portanto indicada em doentes com tosse crónica, em particular nos não fumadores, sem história de exposição ambiental, que não estão sob terapêutica com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), com radiografia torácica normal e após exclusão de asma, rinorreia posterior e bronquite eosinofílica.^{4,6}

| Características sugestivas de tosse crónica secundária a DRGE |
|---|
| - não fumador; |
| - não medicado com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) |
| - sem história de exposição a fatores ambientais nocivos |
| - Radiografia de tórax normal (ou praticamente normal) |
| - asma sintomática foi excluída (por exames complementares de diagnóstico dirigidos) |
| - excluída causa secundária das vias respiratórias superiores (rinorreia posterior) |
| - excluída bronquite eosinofílica (por exames complementares de diagnóstico dirigidos e/ou não responde a prova terapêutica com corticoide inalado/sistémico) |

Tabela 1 – perfil clínico do doente com tosse crónica secundária a DRGE. Adaptado de –

A pHmetria de 24 horas no contexto do uso em doentes com tosse crónica apresenta uma sensibilidade de aproximadamente 90% e uma especificidade que varia entre os 66-100%.^{3,6}

A pHmetria tem a capacidade de quantificar o tempo de exposição esofágica ao meio ácido, o número de episódios de refluxo, a duração de cada episódio e, mais importante consegue estabelecer relações causa efeito, ou neste caso sintoma-refluxo. O refluxo com conteúdo pouco ácido ou mesmo não ácido, que também induz tosse, pode não ser medido através deste método.^{5,12}

Dada a sua especificidade e sensibilidade, a monitorização estandardizada por cateter da pHmetria de 24h é o melhor exame a correlacionar a DRGE com tosse crónica.⁶ No entanto, é importante realçar que os índices de diagnóstico convencionalmente utilizados para a DRGE (percentagem de tempo em que o pH <4) podem levar a uma taxa elevada de falsos negativos pelo que o registo simultâneo dos sintomas poderia elevar substancialmente a taxa diagnóstica. Até que novos estudos apresentem guidelines, é recomendado pelo *American College of Chest Physicians* que a pHmetria seja apenas interpretada como normal quando os índices convencionais de diagnóstico do pH estão dentro dos valores normais e não se registem episódios de refluxo induzidos pela tosse.⁶

A combinação da pHmetria com monitorização dupla no esófago e laringe permite a avaliação dos eventos de refluxo gastroesofágico e o potencial de causar lesão

laringofaríngea, mas como foi dito anteriormente é um exame com algumas limitações.^{6,13}

Hoje em dia, em vez da monitorização convencional com cateteres é possível utilizar cápsulas que registam o pH durante as 24 horas diminuindo consideravelmente o desconforto do doente.⁵

Tendo em conta que a tosse crónica também pode ser causada por ácidos fracos que não conseguem ser detectados através da pHmetria, a monitorização da impedância esofágica tem sido utilizada recentemente para investigar estes doentes e estabelecer uma relação temporal entre a tosse crónica e a DRGE. É um exame que realiza o registo do conteúdo proveniente do estômago independentemente do seu pH, sendo capaz de identificar com precisão os episódios de refluxo pelo que quando associado com a pHmetria de 24 horas consegue discriminar o refluxo ácido do não ácido.¹⁴ A adição da monitorização utilizando pHmetria com impedância mostrou um aumento do diagnóstico em 18-25%.¹⁵

A endoscopia digestiva alta (EDA), *gold-standard* do diagnóstico das complicações da DRGE, e o trânsito com bário embora tenham aplicabilidade naqueles doentes com elevada suspeita mas com pHmetria normal, não permitem excluir DRGE como causa de tosse crónica aquando de um resultado normal.¹²

Quando o refluxo causa a tosse via irritação da laringe – refluxo laringo faríngeo – a laringoscopia tem o potencial de demonstrar sinais consistentes com a “laringite de refluxo” nomeadamente sinais inflamatórios exuberantes nas suas estruturas anatómicas.⁶

Já a broncofibroscopia e os exames de imagem torácica tem o potencial de identificar sinais consistentes com um mecanismo de aspiração. A broncoscopia poderá evidenciar, por exemplo, estenose subglótica, traqueobronquite hemorrágica e eritema dos brônquios subsegmentares. Os exames imagiológicos torácicos poderão evidenciar uma série de alterações no parênquima.⁶

Quando a laringoscopia, a broncofibroscopia e os exames de imagem não mostram alterações poder-se-á assumir que a DRGE causa tosse crónica pela via do reflexo esófago-brônquico.

No entanto é necessário alguma cautela ao analisar estas alterações uma vez que estas

podem ser secundárias ao ato de tossir *per si* e não ao refluxo.⁶

Terapêutica e Abordagem

Papel dos Inibidores de Bomba de Prótons (IBP) no tratamento da tosse crónica e DRGE

Como foi referido anteriormente, a tosse crónica tem uma multiplicidade de causas. A DRGE como causa de tosse crónica tem uma prevalência reportada que varia entre 0 e os 43%.¹⁶ Por este motivo, não é surpreendente, que uma recente revisão sistemática da *Cochrane* tenha encontrado evidência insuficiente para concluir que a terapêutica com IBP seja benéfica para o tratamento da tosse crónica não específica (ou não causada por doença pulmonar).¹⁷

Mesmo quando nos referimos ao grupo de doentes com tosse crónica secundária à DRGE atendendo à heterogeneidade dos doentes, factores de risco e dos mecanismos fisiopatológicos potencialmente envolvidos é pouco provável que todos os doentes respondam da mesma forma ao tratamento.⁶ Por este motivo torna-se necessário identificar o subgrupo de doentes que terá maior probabilidade de responder à terapêutica com IBP.

Existem vários estudos não controlados que avaliaram o tratamento da tosse crónica secundário ao refluxo, no entanto os estudos controlados e randomizados são escassos.⁴ Uma revisão sistemática recente avaliou a resposta dos doentes com tosse crónica à terapêutica de supressão ácida em estudos que incluíam evidência objetiva da exposição esofágica ao ácido por pHmetria de 24horas. Foram selecionados nove estudos randomizados e controlados (8 com IBP e 1 com antagonista H₂ ranitidina). Dos 9 estudos apenas dois mostraram uma diferença significativamente estatística na melhoria da frequência/gravidade dos sintomas, no entanto a maioria dos estudos mostraram algum grau de ganho terapêutico (detetados na pHmetria). Este ganho terapêutico foi superior naqueles doentes com evidência de refluxo patológico do que aqueles sem evidência de refluxo patológico.¹⁶

Papel da dieta, antagonistas H₂ e pró-cinéticos no tratamento da tosse crónica e DRGE

A evidência científica existente acerca do impacto da dieta, alterações no estilo de vida, antagonistas H₂ e procinéticos no tratamento da tosse crónica em doentes com DRGE foram baseados em estudos retro/prospetivos não controlados, não cegos e com uma amostra reduzida de doentes.^{6,16} Estes estudos demonstraram uma melhoria na sintomatologia da tosse em 70 a 100% dos doentes quando a terapêutica médica não se baseava apenas na supressão ácida.⁶

Portanto, na ausência de estudos randomizados e controlados de larga escala, a *American College of Chest Physicians* recomenda que os clínicos estejam cientes das alternativas terapêuticas médicas existentes que podem afetar favoravelmente a DRGE (tabela 3) e que deverá ser instituída um regime intensivo com estas várias alternativas terapêuticas antes de considerar uma abordagem cirúrgica.⁶ Um regime de tratamento médico intensivo inclui alterações na dieta, evitar álcool, tabaco, exercícios que aumentem a pressão intra-abdominal, roupas apertadas e ainda perder peso em casos de obesidade.^{6,12}

Alternativas terapêuticas médicas no tratamento da tosse crónica secundária a DRGE

Dieta (≤45gr de gordura/dia; excluir café, chá, bebidas com gás, chocolate, cítricos)

Alterações no estilo de vida

- Cessação tabágica
- Exercício Físico (moderado; evitar exercício vigoroso que aumente a pressão intra-abdominal)
- Limitar o consumo de álcool

Medicação

- Supressão ácida
- Procinéticos

Limitar factores de risco

- tratar outras potenciais causas de tosse
- tratar co-morbilidades (obesidade e síndrome apneia obstrutiva do sono)
- considerar alteração terapêutica de co-morbilidades que possam estar a agravar a DRGR (ex. nitratos, progesterona, inibidores dos canais de cálcio)

Tabela 2 – alternativas terapêuticas médicas no doente com tosse crónica secundária a DRGE.

Como já foi referido anteriormente, a própria tosse pode induzir eventos de refluxo gastroesofágico, entrando num ciclo vicioso tosse-refluxo pelo que podem ocorrer resultados menos favoráveis se todas as causas de tosse não forem tratadas.⁶

Papel dos fármacos inibidores do refluxo no tratamento da tosse crónica e DRGE

Existe uma forte probabilidade de que nos próximos anos novos fármacos estejam largamente disponíveis como uma nova arma no tratamento do refluxo. Este alvo terapêutico pode ser obtido através da inibição dos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior. Os fármacos cujo alvo seja este mecanismo são chamados inibidores do refluxo e contemplam, por exemplo, os inibidores ácido gama-aminobutírico tipo B (GABA_B). Estes fármacos mostraram uma redução no número de eventos de refluxo tanto no grupo de doentes controlo saudáveis como os com doença patológica, não existindo, no entanto estudos com grupo de doentes com sintomas extraesofágicos como a tosse crónica, não estando portanto indicados.¹³

Papel da abordagem cirúrgica (Fundoplicação de Nissen) no tratamento da tosse crónica e DRGE

São poucos os estudos que avaliaram o papel da fundoplicação nos doentes com tosse crónica e os publicados são na sua maioria, retrospectivos e não controlados.^{13,16} Os resultados são muito homogêneos em relação ao benefício demonstrado pela fundoplicação: no geral mostraram uma melhoria da tosse por um período de 2 anos em cerca de 74% dos doentes.¹⁸

A fundoplicação de Nissen é considerada como o tratamento de referência para o tratamento cirúrgico da DRGE. *American College of Chest Physicians* recomenda que a abordagem cirúrgica seja considerada apenas quando se reúnem um conjunto de critérios (tabela 4).⁶

Critérios de eleição para abordagem cirúrgica

Estudo pHmetria 24h sem terapêutica positivo (alterações patológicas compatíveis com refluxo e são detetados episódios de refluxo induzidos pela tosse) **mais**

Perfil clínico típico (tabela 2) **mais**

Tosse não melhorou após um mínimo de 3 meses com terapêutica médica intensiva (tabela 3) e vários estudos com pHmetria ou outros estudos objetivos (EDA, transito com bário, esvaziamento gástrico) realizados sob terapêutica mostram que a terapêutica médica falhou em controlar o refluxo mas que o refluxo é a causa mais provável **mais**

A sintomatologia afeta a qualidade de vida do doente.

Tabela 3 – critérios de eleição para abordagem cirúrgica.

Abordagem do doente

O primeiro consenso publicado pela *American College of Chest Physicians* em 1998,

sugeria que quando a pHmetria não pudesse ser realizada ou não estivesse disponível, então um teste diagnóstico empírico com terapêutica médica anti-refluxo deveria ser realizado em doentes com o perfil clínico típico. Atualmente, segundo as novas recomendações publicadas por esta associação em 2006 e em linha com as *guidelines* mais recentes para o diagnóstico e tratamento da DRGE a primeira linha na abordagem do doente será uma prova terapêutica empírica e diagnóstica com terapêutica médica anti-refluxo durante 1-3 meses.^{2,6} Não sabendo qual a dose mínima considerada eficaz para o controlo sintomático dos doentes, a *American College of Chest Physicians* recomenda: modificações dietéticas e de estilo de vida, terapêutica de supressão ácida, adição de um procinéticos (quer inicialmente ou se não existir resposta às duas abordagens anteriormente referidas) e avaliação da eficácia terapêutica ao fim de 2-3 meses.⁶

Se o teste terapêutico falhar, a realização da pHmetria com ou sem impedância durante 24 horas com o doente sob a terapêutica está indicada. Deste modo distingue-se os doentes que efetivamente têm DRGE e necessitam de ajuste terapêutico ou que a terapêutica falhou daqueles que tem uma causa secundária diferente.^{4,6,18}

Asma e doença do refluxo gastroesofágico

A asma e o refluxo gastroesofágico estão frequentemente associados – os sintomas respiratórios associados com a asma estão aumentados em doentes com DRGE e da mesma maneira o refluxo esofágico é comum em doentes com asma. O refluxo gastroesofágico tem sido identificado como um possível desencadeante e/ou factor de agravamento da asma.^{4,19}

Um estudo longitudinal mostrou que os doentes com asma apresentam um risco aumentado significativo de desenvolver DRGE, principalmente no primeiro ano após o diagnóstico. Já o risco relativo de desenvolver asma em doentes com DRGE ainda que aumentado não foi significativo.²⁰

Prevalência

A prevalência estimada da associação asma-refluxo gastroesofágico é variável de acordo com os estudos. Parte dessa variabilidade poderá estar relacionada com, como foi falado anteriormente, diferenças na definição do refluxo e ainda com o método de medida do refluxo (questionários ao doente dos sintomas, endoscopia ou monitorização de pH).⁴

Uma revisão sistemática de 28 artigos epidemiológicos mostrou uma prevalência de 59,2% de sintomas GERD em doentes asmáticos (vs. 38,1% em controlos saudáveis). Em doentes com asma mostrou-se ainda que 50,9% tinham alterações do pH esofágico, 51,2% tinham hérnia do hiato e 37,3% tinham esofagite. Já a prevalência de asma em doentes com GERD foi de 4,6% (vs. 3,9% em controlos).²¹

Fisiopatologia

As relações fisiopatológicas entre a Asma e a DRGE são muito mais complexas do que se pensava inicialmente e estão longe de serem completamente adequadamente elucidadas.

Existem alterações fisiológicas nos doentes asmáticos que podem predispor à DRGE, tais como o aumento da pressão intratorácica e retificação das cúpulas diafragmáticas que debilitam a barreira anti-refluxo.¹² A asma pode ainda facilitar o aparecimento da DRGE através de terapêutica comumente usada para o controlo da patologia. A teofilina e os β -agonistas diminuem a pressão do esfíncter esofágico, relaxam a musculatura lisa do esófago contribuindo para este efeito pró-refluxo.^{4,12}

Os mecanismos primários propostos pelos quais o refluxo gastroesofágico pode desencadear sintomas asmáticos são: reflexo bronco-esofágico mediado pelo nervo vagal, a hiperreatividade brônquica e ainda a microaspiração de ácido para as vias aéreas.

O ácido do refluxo esofágico ao entrar em contato com receptores sensíveis no esôfago distal pode causar broncoconstrição mediado por um reflexo direto vagal²² ou aumentar a hiperreatividade brônquica através de vias mediadas pelo nervo vagal.²³

A evidência da via reflexa vagal advém de vários estudos de perfusão de ácido – o esôfago distal é estimulado com ácido (evitando-se o viés da estimulação do esôfago proximal e conseqüente aspiração) e é avaliada a resposta ao ácido.

O aumento da reatividade brônquica é sugerido por alguns estudos em asmáticos em que se verificou que existe um aumento na resistência periférica e total das vias aéreas periféricas nos doentes que tinham sintomas de DRGE.²³

Já o mecanismo da microaspiração refere-se à inalação para os pulmões de pequenas quantidades de refluxo do estômago. Esta, ainda que pequena, quantidade de refluxo, lesa as células epiteliais das vias respiratórias através de uma resposta inflamatória.²² Não só o ácido tem a capacidade de lesar o epitélio como também o seu conteúdo, nomeadamente a pepsina, tripsina, ácidos biliares, bactérias e eventualmente enzimas proteolíticas pancreáticas.²⁴

Para além desta lesão direta do ácido, a microaspiração também contribui para uma broncoconstrição reflexa mediada pelo nervo vagal, pela estimulação ao passar pelo esôfago distal.²² A maioria da literatura que suporta o papel da microaspiração provém de modelos animais uma vez que são muito invasivos (colocação de sondas de pH na traqueia/esôfago).⁴

No entanto os efeitos da acidificação esofágica na função pulmonar estão longe de serem estabelecidos.⁴ Alguns estudos reportam um efeito importante, minor ou nulo na função pulmonar^{22,23} pelo que são necessários mais estudos para uma evidência robusta.

Diagnóstico

O diagnóstico da DRGE como causa dos sintomas respiratórios, neste caso da Asma, tem-se provado um desafio. A EDA contribui para o diagnóstico da DRGE apenas quando existe esofagite erosiva, o que acontece em cerca de 37,3% dos doentes asmáticos (semelhante as taxas encontradas na população geral) e é ainda mais rara depois de um doente estar sobre IBP.^{2,21}

De acordo com as guidelines de DRGE a presença de esofagite erosiva não estabelece o diagnóstico de DRGE relacionado com asma não estando por isso indicada a realização de EDA neste subgrupo de doentes.²

A monitorização ambulatória do pH pode confirmar a presença de refluxo através da quantificação em percentagem de tempo em que o pH é inferior a quatro. Cerca de 50,9% dos doentes asmáticos apresentam alterações patológicas na monitorização de pH em ambulatório.²¹ De modo semelhante, a documentação de refluxo patológico não estabelece a DRGE como causa da sintomatologia asmática.² Por outro lado, uma monitorização com resultado negativo (ou seja, sem refluxo patológico) deverá orientar a procura de etiologias que não o DRGE como *trigger* da sintomatologia respiratória. A monitorização em ambulatório poderá ser complementada com o registo da sintomatologia do doente, podendo assim estabelecer-se uma relação temporal entre a presença do refluxo e a sintomatologia do doente, reforçando o diagnóstico da DRGE como factor de agravamento da Asma. No entanto a sensibilidade e especificidade desta análise é limitada e não existem estudos que suportem o seu uso neste subgrupo de doentes.²

Abordagem e Terapêutica

Papel dos Inibidores de Bomba de Protões (IBP) no tratamento da Asma e DRGE

Os IBP são a terapêutica supressora de ácido mais eficaz disponível no mercado atualmente e o pilar da terapêutica da DRGE e outras doenças relacionadas com a hipersecreção ácida.²⁵

Nos últimos 10 anos foram vários os ensaios clínicos que investigaram o papel da terapêutica com estes fármacos no controlo da Asma, cujos resultados tem sido muito variáveis.²⁶⁻³⁰ (tabela 1)

Dos vários artigos publicados existem 3 que se destacam pela dimensão da amostra de doentes.²⁶⁻²⁸

Kiljander et al.²⁶ demonstraram, através de um estudo randomizado controlado por placebo com uma amostra de 770 doentes com asma moderada a grave que o esomeprazol 40mg em regime bi-diário (bid) melhorou os valores de *Peak Expiratory Flow* (PEF) matinais (p<0.03) e noturnos (p<0.012) em doentes com DRGE e sintomatologia noturna respiratória. No entanto, os autores reconhecem que esta melhoria poderá ter pouca relevância clínica para o doente. Esta melhoria não foi significativa em doentes sem DRGE e /ou sem sintomas respiratórios noturnos. Este estudo ilustra a importância de identificar subgrupos de doentes que possam beneficiar da terapêutica anti-refluxo.

Noutro estudo randomizado controlado por placebo, publicado por Kiljander et al., em que uma amostra de 828 doentes foram distribuídos por três grupos distintos: sob esomeprazol 40mg/dia, esomeprazol 40mg/bid e placebo, verificou-se que os doentes sob esomeprazol apresentaram melhorias significativas no Volume Expiratório Forçado (FEV₁) e qualidade de vida.

Litner et al. num estudo randomizado controlado por placebo, numa amostra de 207 doentes o grupo que recebeu lansoprazol 30mg/bid não apresentou melhorias estatisticamente significativas no que dizia respeito aos sintomas respiratórios, PEF ou FEV₁ mas reduziu significativamente as exacerbações asmáticas (confirmado por análise pós-hoc) e melhorou a qualidade de vida.

| Autor | Amostra | Duração | Terapêutica | Sintomas asma | PEF | FEV ₁ | Notas |
|---------------------------------------|---------|------------|---|---------------|-----|------------------|--|
| Kiljander et al. (2006) ²⁶ | 770 | 16 semanas | Esomeprazol 40mg bid vs. placebo | N/E | ↑* | N/E | bem tolerado, bom perfil de segurança |
| Litner et al. (2005) ²⁷ | 207 | 24 semanas | Lansoprazol 30 mg bid vs. placebo | = | = | = | reduziu exacerbações melhorou qualidade de vida |
| Kiljander et al. (2010) ²⁸ | 828 | 26 semanas | Esomeprazol 40 mg vs. Esomeprazol 40 mg bid vs. placebo | N/E | = | ↑ | bem tolerado, bom perfil de segurança melhorou qualidade de vida doses com eficácia comparável |
| Shimizu et al. (2006) ²⁹ | 30 | 8 semanas | Lansoprazol 30mg vs. roxatidina 150mg | ↑ | ↑ | = | Bom perfil de segurança |
| Sharma et al. (2007) ³⁰ | 198 | 16 semanas | Omeprazol 20mg bid+domperidona 10mg 3id vs. placebo | ↑ | ↑ | ↑ | Bom perfil de segurança |

Tabela 4 – estudos randomizados controlados dos últimos 10 anos em doentes asmáticos com sintomas de DRGE (resultados referem-se apenas aos estatisticamente significativos p<0,05)

N/E não estudado

* melhoria no subgrupo de doentes asmáticos com sintomas respiratórios noturnos e DRGE

Por outro lado os IBPs não parecem ter um papel nos doentes asmáticos com refluxo clinicamente assintomático, tendo se verificado em estudos randomizados que estes fármacos não melhoravam o controlo da Asma.^{26,31}

Papel da abordagem cirúrgica (Fundoplicação de Nissen) no tratamento da Asma e DRGE

Não existem estudos randomizados e controlados de qualidade que avaliem a eficácia da fundoplicação laparoscópica para o tratamento dos sintomas extraesofágicos da DRGE. Os estudos publicados, a maioria estudos *cohort*, sugerem que a abordagem cirúrgica pode melhorar significativamente os sintomas respiratórios associados á DRGE porém com um pequeno efeito nas provas de função pulmonar.

Segundo uma revisão recente - em que avaliaram os dados existentes sobre o uso fundoplicação no tratamento da asma, tosse crónica e laringite - apesar de alguns estudos apresentarem benefícios, a conclusão foi de que a força de evidência era insuficiente e nenhum benefício foi consistentemente atribuído à cirurgia.³²

De acordo com as guidelines americanas mais recentes para o diagnóstico e tratamento da DRGE, a cirurgia na generalidade não deve ser realizada para tratar sintomas extraesofágicos da DRGE em doentes que não respondem à terapêutica de supressão ácida com IBP (recomendação forte/evidência de nível moderado) realçando que na ausência de uma resposta a um IBP a cirurgia é pouco provável de ser eficaz mesmo com um estudo de pHmetria anormal.²

Abordagem do doente

A abordagem de um doente asmático com sintomatologia de DRGE, na prática clinica, deverá ser em primeiro lugar uma prova terapêutica empírica com IBPs durante aproximadamente 2-3 meses.^{2,4} Nestes doentes a supressão ácida terapêutica tem efeitos benéficos comprovados na regressão da esofagite e sintomas de DRGE típicos,² já as melhorias na sintomatologia e provas de função respiratória (PFR), como descrito anteriormente, são menos previsíveis. Recomenda-se o uso de IBP em doses mais elevadas (regime bi-diário) pelo facto de ter sido o esquema usado na maioria dos estudos supracitados.² Considera-se uma prova positiva avaliando critérios clínicos (sintomas respiratórios, recurso a terapêutica de resgate) e funcionais.⁴

Após uma prova terapêutica positiva, recomenda-se o uso de IBPs a longo prazo, podendo ser ajustado a dose para aquela que permite que o doente se mantenha com melhoria clínica.

Se a prova terapêutica for negativa podemos estar perante duas situações possíveis: DRGE não é o desencadeante da asma ou o refluxo não está adequadamente

controlado. Inicialmente poderá ser tentado uma otimização terapêutica, mas se a dúvida persistir o doente terá que ser submetido a uma monitorização de pH em ambulatório enquanto sob terapêutica de supressão ácida de modo a distinguir entre as duas entidades.²

O tratamento empírico no subgrupo de doentes asmáticos sem sintomatologia de DRGE, como referido previamente, não está recomendado.^{2,4}

Doença Pulmonar obstrutiva crónica e doença do refluxo gastroesofágico

Como a DRGE e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) são duas patologias de elevada prevalência a hipótese de uma relação entre ambas era expectável. De facto, a DRGE tem o potencial de agravar o estado clínico de um doente com DPOC e, do mesmo modo, as alterações mecânicas ventilatórias da DPOC têm a capacidade de agravar a doença de refluxo gastroesofágico.³³

Recentemente, foi demonstrado que as exacerbações da DPOC são cerca de duas vezes superiores nos doentes com DRGE (quer assintomática ou sintomática). A presença de DRGE sintomática está associada a um aumento das exacerbações, hospitalizações, idas ao serviço de urgência e consultas não programadas.²⁵

Prevalência

Ao contrário da asma, a prevalência da DRGE na DPOC não é tão bem conhecida, mas tem vindo a ser estudada. Os estudos de prevalência publicados apresentam resultados muito heterogéneos pois dependem largamente da metodologia utilizada: a maioria, baseados em questionários de sintomatologia ou, menos frequentemente, métodos objetivos como a pHmetria de 24 horas.

Tendo por base os questionários e a sintomatologia descrita pelos doentes a prevalência da DRGE está estimada entre os 17% a 54%.³³ Esta variabilidade deve-se em grande parte à disparidade dos questionários aplicados.

Já nos estudos epidemiológicos baseados em metodologia objetiva como é a phmetria de 24h a prevalência da DRGE na DPOC variou desde 19% até 78% sendo que esta variação se deve a diversos factores, nomeadamente, à variação dos critérios da DRGE aplicados e se o diagnóstico foi feito com os doentes que estavam ou não a fazer terapia anti-refluxo.³³

A importância do uso de métodos objetivos foi realçada por um estudo realizado por *Kempainen et al* em que foi utilizado a pHmetria de 24 horas e manometria como método de diagnóstico. A prevalência de DRGE foi de 57% em doentes com DPOC grave mas destes 57%, apenas 26% apresentaram sintomatologia típica de DRGE (regurgitação ou pirose), realçando que os estudos baseados em sintomas poderão subvalorizar a prevalência da DRGE na DPOC.³⁴

Fisiopatologia

Os principais mecanismos segundo os quais o refluxo poderá ter um impacto negativo na gravidade da DPOC são os mesmos já explicados anteriormente na tosse crónica e na asma: refluxo laringo-faríngeo, a microaspiração pulmonar e o reflexo esófago-brônquico.³³

De acordo com um estudo não controlado de incidência do refluxo laringo-faríngeo na DPOC, 44% de uma amostra de 29 doentes com DPOC apresentavam evidência clínica (por laringoscopia) da presença de refluxo laringo-faríngeo.³³ Nesse mesmo estudo os doentes com refluxo laringo-faríngeo apresentavam, ainda que sem significância estatística, DPOC mais grave segundo critérios espirométricos. Este estudo está de acordo com um semelhante, também não controlado, publicado por *Kempainen et al.* em que se o refluxo laringo-faríngeo estava presente em 46% dos 41 doentes com DPOC submetidos a pHmetria de 24h.³⁴

O reflexo esófago-brônquico origina-se pelo facto de haver uma inervação comum da árvore traqueobrônquica e do esófago. Como já foi referido, a presença de ácido no esófago distal estimula a irritação das vias aéreas e uma resposta inflamatória, que liberta potentes mediadores de broncoconstrição.³³ De acordo com o estudo supracitado de *Kempainen et al.* 41% dos doentes com DPOC grave apresentaram evidência de refluxo distal anormal na pHmetria de 24h.³⁴

Foram examinados indicadores de microaspiração pulmonar de conteúdo gástrico na DPOC. Num estudo realizado por *Lee et al.*, a pepsina foi encontrada na expectoração, em 33% dos doentes com DPOC moderada a grave. No entanto, nenhuma associação entre a DRGE e as concentrações da pepsina foi observada, tal como na asma e a tosse crónica.³⁵

Os estudos publicados acerca fisiopatologia do refluxo na DPOC são limitados a maioria dos estudos são não controlados, amostras pequenas e variáveis, metodologias distintas, *cut-offs* diagnósticos diferentes pelo que a verdadeira contribuição destes vários mecanismos continua desconhecida.

Do mesmo modo que a DRGE poderá contribuir para o agravamento da DPOC pelos mecanismos supracitados, a DPOC também tem o potencial de contribuir para o agravamento da DRGE constituindo um ciclo vicioso.

A DPOC condiciona hiperinsuflação pulmonar pelo que é necessário um aumento do esforço dos músculos respiratórios na inspiração para ultrapassar o volume inspiratório aumentado. Isto resulta num aumento da pressão negativa no tórax que por sua vez aumenta o gradiente de pressão entre o tórax e o abdómen, culminando na diminuição do tónus do EEI que predispõe ao refluxo.³⁶

Alguns dos fármacos utilizados no controlo da DPOC, como os beta agonistas, anticolinérgicos, corticoesteróides e teofilina também tem sido propostos como fatores que possam estar relacionados com a DRGE. Embora estes fármacos possam alterar a função esofágica quer por redução da pressão do EEI quer por dismotilidade esofágica a sua contribuição específica para o risco da DRGE é variável.³³

O tabaco é um factor de risco para a DRGE na população em geral e isto juntamente com o facto de ser a principal causa de DPOC e de muitas outras patologias respiratórias, sugere que o tabaco e os efeitos associados da nicotina possam contribuir para a DRGE.

O tabaco tem sido associado a uma redução do tónus do EEI, provavelmente secundária ao relaxamento do músculo circular do EEI induzido pela nicotina e reflete-se no aumento da exposição ácida e da frequência de eventos de refluxo superiores a 5 minutos de duração.³³

O prolongamento da *clearance* do ácido secundário a uma diminuição da salivação, que pode persistir por mais de seis horas depois de fumar provoca uma redução na neutralização do refluxo esofágico pela saliva engolida. Os níveis de nicotina persistem durante pelo menos seis horas o que implica que estes feitos tenham uma duração semelhante.³³

Diagnóstico

Alguns dos sintomas da DRGE podem ser semelhantes ao da DPOC. Por isso torna-se necessário estabelecer uma relação temporal entre os sintomas: se o doente requer terapêutica broncodilatadora após sintomatologia típica de DRGE ou se a sua sintomatologia respiratória agrava com as refeições.³³ Tal como já foi descrito anteriormente estão disponíveis: a pHmetria de 24h, idealmente com uso de dois cateteres para distinção de refluxo proximal vs. refluxo distal. A pHmetria deve ser reservada para aqueles doentes em que se suspeita de refluxo assintomático ou

naqueles que tem uma prova terapêutica com supressão ácida negativa.^{25,33} A EDA poderá ser usada não só como método diagnóstico de DRGE mas ainda, naqueles doentes sintomáticos com prova terapêutica positiva para avaliar a presença ou não de complicações da mucosa esofágica.³³

Tratamento

O tratamento da DRGE na DPOC ainda não está completamente estabelecido. Certos estudos não mostraram benefício com a utilização de IBPs ou antagonistas dos receptores de H₂, enquanto outros mostraram uma melhoria dos sintomas respiratórios e uma diminuição das exacerbações.^{18,33}

A primeira linha de tratamento inclui, tal como já foi referido na tosse crónica, alterações do estilo de vida como perda de peso, evitar certos alimentos e bebidas, assim como refeições tardias.³³

Papel dos Inibidores de Bomba de Protões (IBP) no tratamento da DPOC e DRGE

Sasaki et al, comparou a eficácia de um IBP, o Lansoprazol 15mg/dia, com o tratamento habitual da DPOC (broncodilatadores e cessação tabágica) num estudo que envolveu 100 doentes com DPOC. No grupo que realizou Lansoprazol juntamente com o tratamento habitual da DPOC observou-se uma diminuição do numero de exacerbações da DPOC.³⁷

Ingebrigtsen et al, num estudo com 1259 participantes, mostrou que indivíduos com DPOC e DRGE que não utilizaram qualquer tratamento regular que inibisse os efeitos do RGE apresentavam um risco aumentado de exacerbações de DPOC durante o follow-up.³⁸

Eryuksel et al tratou doentes que foram diagnosticados com DPOC e DRGE (13) com Pantoprazol 40 mg/dia durante 2 meses e observou uma melhoria dos sintomas da DPOC e dos sintomas da DRGE em comparação com os sintomas de base previamente ao tratamento com IBP. Por outro lado os scores da função pulmonar após o tratamento com IBP não mostraram uma subida estatisticamente significativa.³⁹

Papel da abordagem cirúrgica (Fundoplicação de Nissen) no tratamento da DPOC e DRGE

O tratamento cirúrgico com a funduplicatura de Nissen tem sido aplicada com sucesso e doentes com doença pulmonar grave, incluindo DPOC, a aguardar transplante pulmonar, com redução dos sintomas da DRGE e da doença pulmonar com melhoria da função pulmonar em um pequeno grupo de indivíduos com DPOC. A cirurgia anti-refluxo não é muito utilizada em doentes com DPOC mas deve ser considerada quando o tratamento médico falha.³³

Síndrome da apneia obstrutiva do sono e doença do refluxo gastroesofágico

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma doença caracterizada pelo estreitamento e obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, o que resulta em episódios repetidos de descida da saturação do oxigénio e despertares curtos.⁴ A DRGE e o SAOS são duas doenças muito comuns que partilham factores de risco (tal como o aumento do índice de massa corporal) e podem coexistir no mesmo indivíduo. Detetou-se em doentes com SAOS um número de episódios de refluxo aumentado assim como um tempo de exposição ácida esofágica aumentada comparativamente aos doentes sem SAOS.⁴

Fisiopatologia

A relação fisiopatológica entre a DRGE e o SAOS ainda é incerta e os mecanismos ainda pouco elucidados. Tem sido proposto que o SAOS predispõe os doentes ao refluxo de predomínio noturno. Durante o sono há uma redução fisiológica da peristalse primária, da produção de saliva e da clearance de ácido do esófago.^{18,40} Os doentes com SAOS, para além deste risco fisiológico de refluxo noturno, apresentam também um aumento do gradiente de pressão transdiafragmático, que resulta numa insuficiência da porção do cárdia durante os episódios de apneia que favorece os episódios de refluxo, onde novamente pode ser criado um ciclo vicioso.^{18,40}

Acredita-se que é a SAOS que causa o RGE e não o contrário, pois tem sido demonstrado que os episódios de refluxo raramente precedem, mas, normalmente, seguem-se após episódios de apneia.⁴¹ Por outro lado, se a DRGE fosse apenas consequência deste mecanismo só se deveria observar RGE nestes doentes durante a noite, o que não se observa, pois estes doentes apresentam normalmente RGE também durante o dia.⁴¹

Tratamento

A relação entre a SAOS e a DRGE tem sido apoiado pelos resultados de testes terapêuticos que mostram benefícios dos doentes com episódios de RGE com o tratamento utilizando o CPAP nasal.^{4,18,40} O CPAP provoca um aumento da pressão intra-esofágica, aumento do tónus do EEI e diminuição dos sintomas e episódios de RGE.¹⁸

Alguns estudos foram realizados com o objetivo de verificar o efeito da terapêutica com IBP na SAOS. Um estudo realizado por Bortolotti et al⁴¹ mostrou uma redução significativa dos episódios de apneia durante o sono a partir da 3ª semana como Omeprazol 20mg 2x ao dia, com uma redução de 73% à sexta semana de tratamento.

Transplante pulmonar e doença do refluxo gastroesofágico

O transplante pulmonar é um tratamento eficaz em doentes com doença pulmonar em estágio terminal, causado por diversas patologias, mas continua a apresentar elevada morbidade e mortalidade.⁴² Apesar destes doentes estarem sujeitos a um elevado número de complicações, a mais prevalente é a bronquiolite obliterante, responsável por 30% das mortes em 5 anos de transplante e pela maioria dos casos tardios de morbidade.⁴³

A bronquiolite obliterante (BO) é uma doença inflamatória das pequenas vias aéreas onde existe infiltração linfocitária e deposição de colagénio causando obstrução progressiva destas vias. Tendo em conta que as características histológicas da biópsia transbrônquica da BO são difíceis de diagnosticar devido às amostras de tecido limitadas, em 1993 foi criada uma correlação clínica desta doença, a Síndrome Bronquiolite Obliterante (SBO), que se caracteriza pelo declínio progressivo do FEV1.^{42,43}

Já foram identificados vários fatores de risco para o aparecimento de SBO, nomeadamente, mecanismos autoimunes, infeção (em particular pelo citomegalovírus) e isquémia. Mais recentemente a DRGE tem sido associada como um potencial fator de risco para a disfunção do transplante pulmonar.^{42,43}

Prevalência

Um dos primeiros estudos que mostrou o aumento da prevalência da DRGE em doentes após transplante pulmonar incluiu 23 doentes, onde foi medido o RGE utilizando a pHmetria de 24 horas, antes e depois do transplante. Cerca de 35% dos doentes apresentavam RGE antes do transplante e este número aumentou para 65% após o mesmo.⁴⁴

Um estudo retrospectivo que envolveu 43 doentes que foram sujeitos a transplante pulmonar e sobreviveram pelo menos durante 6 meses após o transplante, foi efetuado pHmetria de 24 horas que mostrou que 30 dos 43 doentes (69,8%) apresentavam RGE. Foi também encontrado uma correlação negativa entre o total dos episódios de RGE e os valores de FEV1 na altura da pH-metria.⁴² A SBO é diagnosticada em 27% dos doentes 2 anos e meio após o transplante pulmonar e em 51% 5 a 6 anos após transplante.¹⁸

Fisiopatologia

Os doentes após transplante pulmonar estão mais sujeitos aos riscos provenientes da microaspiração causada pela DRGE pois o reflexo da tosse e a *clearance* microcililar, mecanismos de defesa normais, encontram-se diminuídos nestes doentes. Sendo assim, pequenas quantidades de aspiração de conteúdo proveniente do estomago pode provocar lesão significativa, ao estarem mais tempo em contacto com o epitélio respiratório, em particular com a repetição destes episódios.⁴²

Um estudo de D'Ovidio et al⁴⁵ encontrou a existência de um atraso no esvaziamento gástrico em 39 de 43 (91%) dos doentes 3 meses após o transplante e em 17 de 21 (81%) aos 12 meses após o mesmo. Os mecanismos propostos para a gastroparésia nestes doentes são a lesão do nervo vago durante a cirurgia, infeção e efeito dos imunossuppressores (como inibidores da calcineurina).^{18,42}

Estes fatores expõem o doente a aspiração secundária ao RGE que é um fator de risco para o desenvolvimento de SBO após transplante pulmonar. Doentes com níveis elevados de ácidos biliares e pepsina no LBA, que indica contacto directo com conteúdo gástrico,⁴³ e com pH-metria esofágica positiva apresentam níveis mais baixos das proteínas SP-A e SP-D do surfactante pulmonar (componentes com papel importante na imunidade do pulmão) e alterações dos fosfolípidos do mesmo.⁴⁵ A microaspiração pode lesar através de toxicidade directa ao epitélio respiratório por aspiração de conteúdo gástrico e estimulação do sistema imune inato e adaptativo.⁴³

Outro estudo realizado por D'Ovidio et al⁴⁶ mostrou a existência de uma elevada taxa de ácidos biliares no LBA e que estes podem promover o desenvolvimento precoce de SBO através do aumento do processo inflamatório, possivelmente mediado pelos Linfócitos T CD8+ e neutrófilos polimorfonucleares, que também se correlacionaram com os ácidos biliares aumentados.

Tratamento

Papel dos antibióticos no tratamento da DRGE associada ao transplante pulmonar

Como já foi falado anteriormente, existe um aumento da prevalência de atraso no esvaziamento gástrico em doentes sujeitos a transplante pulmonar e tendo em conta que a DRGE é um importante fator de risco de SBO, é possível colocar a hipótese de que os doentes possam beneficiar de fármacos que modifiquem a mobilidade gástrica e intestinal. A azitromicina, um antibiótico macrólido, tem sido utilizado no tratamento

de doentes com SBO com algum sucesso. Estes antibióticos apresentam um efeito prócinético no esófago e estômago através da ativação do receptor motilina.⁴²

Um estudo realizado por Mertens et al⁴⁷ avaliou o efeito da azitromicina na DRGE e a microaspiração após transplante pulmonar. O RGE foi medido através da pH-impedância de 24 horas em 47 doentes transplantados (12 destes doentes a fazer tratamento com azitromicina 250mg 3x semana) e a microaspiração foi avaliada em separado num grupo de 30 doentes transplantados, antes e depois do tratamento com azitromicina, através da medição da pepsina e dos ácidos biliares no LBA. OS doentes a realizar tratamento com azitromicina apresentaram diminuição dos episódios de RGE, menor número de episódios que chegam a atingir o esófago proximal, diminuição da exposição do esófago ao ácido. Também foi encontrado que os níveis de pepsina e de ácidos biliares no LBA estavam, significativamente, reduzidos após o tratamento com azitromicina.

Papel dos IBPs no tratamento da DRGE associada ao transplante pulmonar

É prática comum a prescrição de um IBP aos doentes após transplante pulmonar. Os resultados de um estudo de Blondeu et al⁴⁸ utilizando pH-impedância, mostraram que o tratamento com IBP reduz significativamente a exposição do esófago aos ácidos e o número de episódios de RGE, no entanto, os doentes continuaram a apresentar RGE não-ácido. Os níveis de pepsina e de ácidos biliares no LBA foram semelhantes quer estejam a fazer IBP ou não. Isto sugere que apesar do tratamento com IBP reduzir a secreção ácida gástrica, não previne aspiração gástrica e provavelmente também não protege contra o comprometimento do enxerto pulmonar causado pelo RGE.

Papel da abordagem cirúrgica (Funduplicação de Nissen) no tratamento da DPOC e DRGE

Daris et al. publicou um estudo retrospectivo de 128 doentes que foram submetidos a pHmetria de 24 horas após transplante pulmonar. Destes 128 doentes, 92 (73%) apresentavam pH anormal na pHmetria e 43 realizaram funduplicatura. Destes 43, 26 tinha critérios de SBO antes da cirurgia. Após a funduplicatura, 16 doentes melhoraram os scores da SBO, sendo que 13 dos quais deixaram de ter critérios de diagnóstico para a SBO. Seis meses após a cirurgia, o FEV1 melhorou em média 24%

e houve uma melhoria da sobrevida em relação aos doentes com RGE e não foram submetidos à funduplicatura. Este tratamento apresenta melhores resultados nas fases iniciais após o transplante pulmonar, principalmente antes que a SBO atinja estágios mais avançados e irreversíveis.⁴²

Um estudo realizado por *Hartwig et al*⁴⁹ mostrou que a funduplicatura, realizada até um ano após o transplante pulmonar, está associada a uma melhor preservação da função pulmonar, com valores de FEV1 superiores em comparação com doentes transplantados mas que não realizaram funduplicatura.

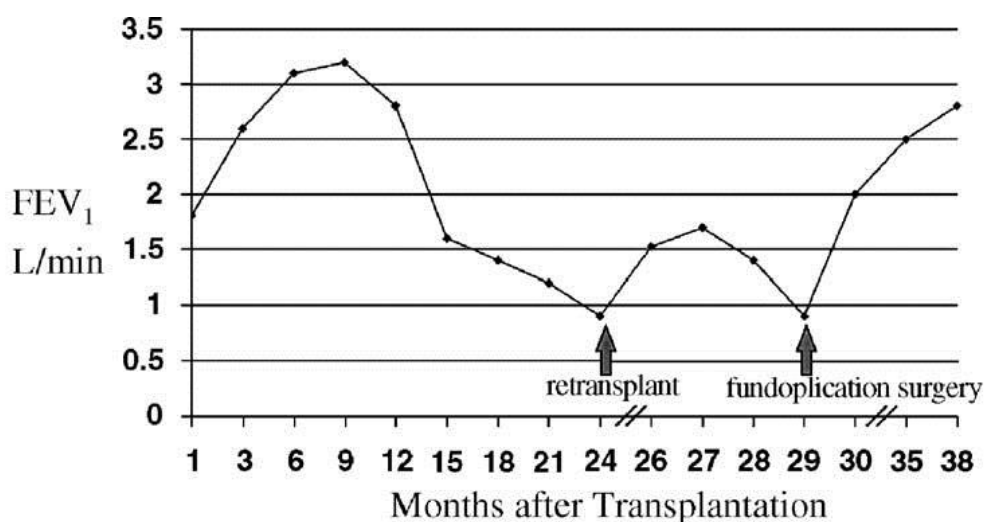


Figura 2 - Função pulmonar em doentes com DRGE antes e depois de re-transplante pulmonar e de funduplicatura de Nissen⁴⁹

Doenças intersticiais pulmonares e doença do refluxo gastroesofágico

A designação de Doenças Intersticiais Pulmonares (DIP) é utilizada para designar um grupo numeroso e heterogéneo de patologias, caracterizadas pelo desenvolvimento de infiltrados celulares e/ou pela deposição de matriz extracelular nos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais.

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença fibrótica pulmonar crónica, progressiva e de mau prognóstico – sobrevivência média a partir do diagnóstico é de 2 a 3 anos. Por definição a etiologia da FPI é desconhecida, apesar de vários factores de risco estarem descritos, nomeadamente, o tabaco, exposição a queima de lenha, infecções crónicas virais, factores hereditários. Recentemente a DRGE tem sido implicada na patogénese da FPI.⁵⁰

Prevalência

A DRGE é muito prevalente, apesar de muitas vezes assintomática, em doentes com FPI.⁵¹ A prevalência de DRGE em doentes com FPI diagnosticada foi de 66-87% através da pHmetria-24 horas, com 30-63% com RGE na região proximal do esófago.⁵¹⁻⁵³ No estudo realizado por Raghu et al⁵¹ apenas 47% dos doentes apresentou sintomas clássicos de DRGE. Ao contrário da pH-impedância, a Ph-metria apenas detecta RGE ácido, não conseguindo diagnosticar RGE não-ácido o que possivelmente, subestima estas prevalências.⁵²

Fisiopatologia

A microaspiração crónica tem sido associada como mecanismo fisiopatológico da FPI. A microaspiração de refluxo gástrico pode causar lesões repetitivas, que ao longo do tempo levam a pneumonia granulomatosa e a uma desregulação da cicatrização das feridas pulmonares, que podem provocar o aparecimento ou aumento da fibrose pulmonar.⁵⁰ Também está descrito que a inalação pulmonar de conteúdo gástrico provoca uma alteração no conteúdo do LBA, com um aumento dos macrófagos, dos linfócitos e do Transforming Growth Factor (TGF) que favorece a proliferação de fibroblastos.¹⁸ A fibrose pulmonar progressiva, por sua vez, pode provocar dilatação das estruturas do mediastino e tração no esófago, enfraquecendo ainda mais o EEI, o que provoca um ciclo vicioso com maior lesão pulmonar e um declínio pulmonar mais acelerado.⁵⁰

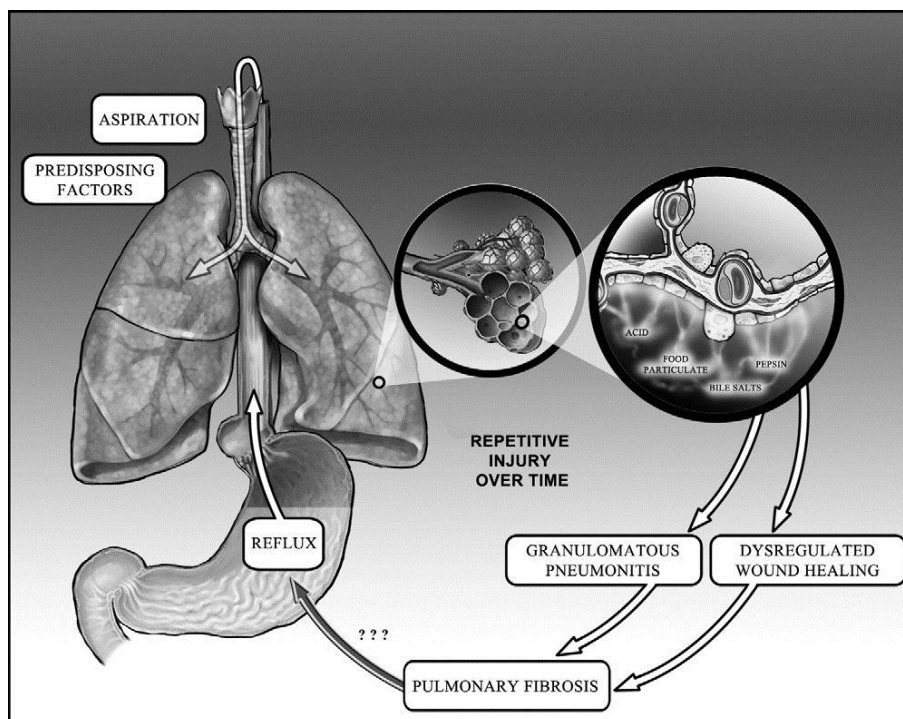


Figura 3 - Fisiopatologia da FPI causada pelo RGE⁵⁰

Um estudo realizado por Lee et al mostrou que os níveis de pepsina no LBA encontravam-se aumentados num grupo de doentes com FPI, o que contribui para a hipótese de que a aspiração de conteúdo gástrico representa um papel importante na exacerbação da FPI.⁵⁴

Tratamento

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de comprovar uma associação entre a DRGE e a FPI e a existência de benefícios do tratamento anti-refluxo em doentes com FPI.

Num estudo, Raghu et al seguiu quatro doentes com FPI e DRGE diagnosticados recentemente e foi realizado apenas tratamento anti-refluxo (IBP em três dos doentes e um quarto elemento realizou IBP e funduplicatura). Em todos os doentes observou-se uma estabilização ou mesmo uma melhoria nas PFR durante o tratamento com IBP, no período de pelo menos dois anos. Dois dos pacientes apresentaram uma diminuição da função pulmonar por má aderência à terapêutica, que estabilizou após retoma da

mesma.⁵⁵ Tendo em conta que este estudo apresenta apenas quatro participantes é difícil de tirar conclusões.

Outro estudo realizado por Lee et al, onde participaram 204 doentes com FPI, confirmou a associação entre DRGE e FPI e sugere que o tratamento anti-refluxo está associado a uma diminuição da fibrose pulmonar e a um aumento da sobrevida destes doentes, apoiando também a hipótese que a microaspiração do RGE para o pulmão apresenta um papel importante na fisiopatologia da FPI.⁵⁶

Conclusão

A DRGE é um distúrbio causado por refluxo de conteúdo gástrico para o esófago que pode provocar manifestações esofágicas e extra-esofágicas.

O papel da DRGE na patogénese de diversos distúrbios respiratórios tem sido discutido há décadas, principalmente a sua associação com a asma e a tosse crónica. No entanto, é necessário uma maior investigação neste capítulo de forma a ser possível compreender melhor os mecanismos envolvidos e talvez melhorar a abordagem terapêutica dos mesmos.

A DRGE pode provocar manifestações respiratórias através de vários mecanismos descritos, nomeadamente, reflexo bronco-esofágico mediado pelo nervo vago, a hiperreatividade brônquica e ainda a microaspiração de ácido para as vias aéreas.

Os distúrbios respiratórios também podem contribuir para o relaxamento do EEI através do aumento do gradiente de pressão trans-torácico, assim como a terapêutica muitas vezes utilizada nestes distúrbios, nomeadamente, B2-agonistas e as xantinas também reduzem a pressão do EEI e os corticoesteróides aumentam a secreção ácida.

A monitorização do refluxo em ambulatório (pH-impedância) é o único teste que permite determinar a presença de exposição esofágica ao ácido, a frequência dos episódios, associação dos sintomas com os episódios de refluxo e distinguir os diferentes tipos de RGE.

O objectivo do tratamento anti-refluxo é de reduzir os sintomas do doente e prevenir as complicações da DRGE. O tratamento médico com IBP é actualmente o mais eficaz e vários estudos têm sido realizados para mostrar a eficácia dos mesmo com alguns resultados contraditórios, em parte provavelmente pelo facto de os IBP não ser eficaz em casos de RGE não-ácido. O tratamento cirúrgico com a Funduplicatura de Nissen tem se revelado útil no tratamento da DRGE.

Agradecimentos

À Diretora do serviço de Pneumologia, Exma. Prof. Doutora Cristina Barbara

À Dra. Catarina Teles Martins pela orientação do trabalho, revisão crítica do texto e tempo generosamente dedicado.

Agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa pela aprendizagem e pelo culminar de 6 anos de esforço e dedicação à aprendizagem de medicina.

Aos meus pais e a todos os que contribuíram com apoio incondicional, acreditando sempre no meu empenho pessoal.

Um agradecimento especial à minha irmã por tudo o que fez por mim ao longo destes anos todos, e por ser um exemplo a seguir.

Bibliografia

1. Vakil N, van Zanten S V, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1900–20; quiz 1943.
2. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* [Internet] 2013;108(3):308–28.
3. Hom C, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42(1):71–91.
4. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(6):449–64.
5. Tokayer AZ. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough. *Lung* 2008;186(SUPPL. 1):29–34.
6. Irwin RS. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux Disease: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006;129(1):80–94.
7. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, Thompson RH, Redington AE, Morice AH. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J* 2005;25(2):235–43.
8. Saber H, Ghanei M. Extra-Esophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease : Controversies Between Epidemiology and Clinic. 2012;121–6.
9. Smith JA, Houghton L a. The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough* 2013;9(1):12.
10. Decalmer S, Stovold R, Houghton LA, et al. Chronic cough: relationship between microaspiration, gastroesophageal reflux, and cough frequency. *Chest* 2012;142(4):958–64.
11. Vardar R, Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Fox MR. Upper esophageal sphincter and esophageal motility in patients with chronic cough and reflux: Assessment by high-resolution manometry. *Dis Esophagus* 2013;26(3):219–25.
12. Gurski RR, Pereira da Rosa A, Valle E, Borba M, Valiati A. Manifestações extra-esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico. *J Bras Pneumol* 2006;32(2):150–60.

13. Smith JA, Houghton L a. The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough* 2013;9(1):12.
14. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54(4):449–54.
15. Schoenfeld PS, Kao JY. Chronic cough and reflux: An ongoing conundrum possibly elucidated by combined pH impedance monitoring. *Gastroenterology* 2015;148(5):1065–75.
16. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013;143(3):605–12.
17. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4).
18. Dirou S, Germaud P, Bruley des Varannes S, Magnan A, Blanc F-X. Reflux gastro-œsophagien et pathologies respiratoires chroniques. *Rev Mal Respir* 2015;32(10):1034–46.
19. Carpagnano GE, Resta O, Ventura MT, et al. Airway inflammation in subjects with gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux-related asthma. *J Intern Med* 2006; 259(3):323–31.
20. Ruigomez A. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: A Longitudinal Study in UK General Practice. *Chest* 2005;128(1):85–93.
21. Havemann BD, Henderson C a, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56(12):1654–64.
22. Amarasiri DL, Pathmeswaran A, de Silva HJ, Ranasinha CD. Response of the airways and autonomic nervous system to acid perfusion of the esophagus in patients with asthma: a laboratory study. *BMC Pulm Med* 2013; 13(1):33.
23. Sharifi A, Ansarin K. Effect of gastroesophageal reflux disease on disease severity and characteristics of lung functional changes in patients with asthma. *J Cardiovasc Thorac Res* 2014; 6(4):223–8.
24. Pearson JP, Parikh S, Orlando RC et al. Review article : reflux and its consequences – the laryngeal , pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on

- Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(Suppl.1):1–71.
25. Gaude GS. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Med* 2009; 4(3):115–23.
 26. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1091–7.
 27. Littner MR, Leung FW, Ii EDB, Huang B, Samra NK. Effects of 24 Weeks of Lansoprazole Therapy on Asthma Symptoms , Exacerbations ... *Heal (San Fr)* 2005;
 28. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(10):1042–8.
 29. Shimizu Y, Dobashi K, Setsuo K, Ohki I. A Proton Pump Inhibitor , Lansoprazole , Ameliorates Asthma Symptoms in Asthmatic Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *J Exp Med* 2006;209:181–9.
 30. Sharma B, Sharma M, Daga MK, Sachdev GK, Bondi E. Effect of omeprazole and domperidone on adult asthmatics with gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol* 2007;13(11):1706–10.
 31. Centers TALAACR. Efficacy of Esomeprazole for Treatment of Poorly Controlled Asthma. *N Engl J Med* 2009;360(15):2151–60.
 32. Ip S, Chung M, Moorthy D, et al. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease: Update
 33. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10(1):1935–49.
 34. Kempainen RR, Savik K, Whelan TP, Dunitz JM, Herrington CS, Billings JL. High prevalence of proximal and distal gastroesophageal reflux disease in advanced COPD. *Chest* 2007;131(6):1666–71.
 35. Lee AL, Button BM, Denehy L, et al. Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Off J Asian Pacific Soc od Respirol* 2014;19(2):211–7.
 36. Turbyville JC. Applying principles of physics to the airway to help explain the relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Med Hypotheses* 2010;74(6):1075–80.

37. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(8):1453–7.
38. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Off J Asian Pacific Soc od Respirol* 2015;20(1):101–7.
39. Eryuksel E, Dogan M, Olgun S, Kocak I, Celikel T. Incidence and treatment results of laryngopharyngeal reflux in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(8):1267–71.
40. Martins CT. Artigo de Revisão Review Article. *Rev Port Pneumol* 2015;XVI:133–48.
41. Bortolotti M, Gentilini L, Morselli C, Giovannini M. Obstructive sleep apnoea is improved by a prolonged treatment of gastroesophageal reflux with omeprazole. *Dig Liver Dis* 2006;38(2):78–81.
42. Castor JM, Wood RK, Muir AJ, Palmer SM, Shimpi RA. Gastroesophageal reflux and altered motility in lung transplant rejection: REVIEW ARTICLE. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(8):841–50.
43. Hartwig MG, Appel JZ, Davis RD. Antireflux surgery in the setting of lung transplantation: Strategies for treating gastroesophageal reflux disease in a high-risk population. *Thorac Surg Clin* 2005;15(3 SPEC. ISS.):417–27.
44. Wood RK. Esophageal Dysmotility, Gastro-esophageal Reflux Disease, and Lung Transplantation: What Is the Evidence? *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17(12):48.
45. D’Ovidio F, Mura M, Ridsdale R, et al. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D. *Am J Transplant* 2006;6(8):1930–8.
46. D’Ovidio F, Mura M, Tsang M, et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(5):1144–52.
47. Mertens V, Blondeau K, Pauwels A, et al. Azithromycin reduces gastroesophageal reflux and aspiration in lung transplant recipients. *Dig Dis Sci* 2009;54(5):972–9.
48. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde B a, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic

- rejection. *Eur Respir J* 2008; 31(4):707–13.
49. Hartwig MG, Anderson DJ, Onaitis MW, et al. Fundoplication after lung transplantation prevents the allograft dysfunction associated with reflux. *Ann Thorac Surg* 2011;92(2):462–9.
 50. Lee JS, Collard HR, Raghu G, et al. Does Chronic Microaspiration Cause Idiopathic Pulmonary Fibrosis? *Am J Med* 2010;123(4):304–11.
 51. Raghu G, Freudemberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27(1):136–42.
 52. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(4):1078–84.
 53. Patti MG, Tedesco P, Golden J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: How often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg* 2005;9(8):1053–8.
 54. Lee JS, Song JW, Wolters PJ, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;39(2):352–8.
 55. Raghu G, Yang STY, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary. Fibrosis a case series. *Chest* 2006;129(3):794–800.
 56. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(12):1390–4.