

CLARA GREIDINGER CAMPOS FERNANDES

AVALIAÇÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO POR MEIO DE
pHMETRIA ESOFÁGICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE
ASMA

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Brasília – DF

2011

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CLARA GREIDINGER CAMPOS FERNANDES

AVALIAÇÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO POR MEIO DE
pHMETRIA ESOFÁGICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE
ASMA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Simeoni

Brasília – DF

2011

CLARA GREIDINGER CAMPOS FERNANDES

AVALIAÇÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO POR MEIO DE
pHMETRIA ESOFÁGICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE
ASMA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Aprovado em 17 de março de 2011

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Alberto Simeoni (presidente)

Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Elisa de Carvalho

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

Prof. Dr. Gabriel Hessel

Universidade de Campinas

Prof^a. Dr^a. Inês Cristina dos Santos Modelli

Hospital Universitário de Brasília

FERNANDES, Clara Greidinger Campos

Avaliação da doença do refluxo gastroesofágico por meio de pHmetria esofágica em crianças e adolescentes portadores de asma/ Clara Greidinger Campos Fernandes – Brasília - DF, 2011.

xvii, 105 f.

Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Evaluation of gastroesophageal reflux disease by esophageal pH monitoring in children and adolescents with asthma.

1. Doença do refluxo gastroesofágico 2. Asma 3. Pediatria 4. pHmetria

Dedico este trabalho a todos que prezam pela saúde integral de nossas crianças e adolescentes, dando-lhes perspectiva de felicidade.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao Prof. Dr. Luiz Alberto Simeoni por ter me aceitado como orientanda, pela confiança e por seus ensinamentos.

Agradeço ao Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves pela ajuda e incentivo.

Agradeço à Prof^a. Dr^a. Elisa de Carvalho pelo ensinamentos e dedicação na minha formação como gastroenterologista pediátrica, assim como nesta etapa da minha vida. Obrigada pelo apoio, amizade e confiança.

Meus agradecimentos ao Prof. Dr. Gabriel Hessel e à Prof^a. Dr^a. Inês Cristina dos Santos Modelli por aceitarem fazer parte da minha banca de defesa desta dissertação.

Agradeço ao amigo Dr. José Tenório Neto pela disponibilidade, pelos ensinamentos em relação à pHmetria e pelo empréstimo dos aparelhos. Muito obrigada.

Meus agradecimentos à equipe da Alergia Pediátrica do HBDF, em especial ao Dr. Wellington Gonçalves Borges e à Dr^a. Valéria Botan Gonçalves, pelo encaminhamento dos pacientes, além das críticas e sugestões valiosas para a execução desta pesquisa.

Meus agradecimentos também à toda equipe da Gastroenterologia do HBDF pelo estímulo e, especialmente, às colegas e amigas Dr^a. Renata Seixas e Dr^a Ana Aurélio Rocha Silva, que iniciaram comigo o mestrado e dividiram trabalhos, angústias e alegrias na busca do conhecimento.

Gostaria também de agradecer a todos os professores que me auxiliaram na pós-graduação, em especial a Prof^a. Dr^a. Lenora Gandolfi.

Agradeço ainda a Francisca Lucena pelo auxílio na análise estatística dos dados.

Meus especiais agradecimentos à minha família. Ao meu esposo Andersen, que foi e é o grande incentivador desta etapa na minha vida. Agradeço pela companhia de todas as horas, inclusive nas madrugadas sem fim, pela paciência e

palavras de estímulo, além das revisões e revisões deste material. Obrigada pelo exemplo de professor a ser seguido.

Agradeço aos meus pais Reginaldo e Cyllene, que sempre me ensinaram a buscar o conhecimento e que me lembravam a cada dia a importância desta etapa no meu crescimento como pessoa e médica. Obrigada pelo amor e incentivo de todas as horas e pela compreensão nos momentos de ausência.

Agradeço também aos meus irmãos queridos, Henry, Mylene, Camila e Ana Luiza pelos momentos felizes que passamos juntos e pela confiança que depositam em mim. Agradeço também aos meus cunhados Henrique e Juliano pelo incentivo e amizade. E agradeço às minhas sobrinhas Beatriz e Luíse por me lembrarem a beleza da infância e me trazerem felicidade apenas por estarem por perto.

Meus agradecimentos às famílias que adotei (ou por quem fui adotada). À família Rocha Fernandes, Dona Aldenir e Seu Adalmir, Alysson, Vivi, Ana Lu, Pedro Henrique e Aline, que me aceitaram com carinho e me incentivaram, e compreenderam a ausência tanto minha quanto do Andersen nesta fase.

Agradeço à família Veiga, que me acolheu durante os anos em que morei em Petrópolis, em especial à Nathalia que permanece presente na minha vida mesmo à distância, ao Alvaro pelos ensinamentos na Pediatria e na vida e à Eneida, exemplo de mulher, médica, pediatra e mestre.

Agradeço às amigas Ju Saboia e Aninha Raquel, que estiveram sempre presentes, escutando minhas ideias a respeito deste trabalho e de todos aspectos da minha vida, e pela amizade incondicional; Jefferson e Patrícia pela amizade e por terem me proporcionado a honra de ser madrinha do Arthurzinho; Nelson e Vanessa pela cumplicidade e exemplo; Fábio, terceiro mosqueteiro do plantão, e sua Luciana pela ajuda nos plantões e amizade fora deles; às amigas VIPs Lud, Pri, Lycia e Ju, ao Godoi, ao Nando e à Pati, à tia Lindomar e família, e a todos os amigos que me apoiam e me encorajam tanto no meu crescimento acadêmico quanto pessoal.

Por fim, agradeço a todos os meus colegas e professores de escola e faculdade, aos *staffs*, colegas e amigos da residência de Pediatria, Gastroenterologia e ainda da Endoscopia digestiva, e da Unidade de Pediatria do Hospital de Sobradinho, assim como a todos os pacientes que me ajudaram a me tornar esta profissional.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

RESUMO

Introdução: A interação entre a asma e a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é investigada há mais de dois séculos, sendo que a relação entre ambas permanece incerta. Diversos mecanismos podem estar envolvidos na gênese da DRGE no paciente asmático, entre eles o reflexo do nervo vago, a hiper-reatividade brônquica e a microaspiração. A pHmetria prolongada segue como exame de referência para o diagnóstico de DRGE.

Objetivos: Avaliar a presença de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) em crianças e adolescentes portadores de asma, por meio da pHmetria, além de verificar se há algum fator preditivo para presença de DRGE nesta população.

Métodos: Realizou-se um estudo analítico transversal para a avaliação da prevalência de DRGE em crianças de 5 a 18 anos portadoras de asma. Cada paciente foi submetido à pHmetria de dois canais, com duração mínima de 18 horas. Foi considerado portador de DRGE o paciente com índice de refluxo maior ou igual a 7%. A fim de se avaliarem os fatores preditivos para DRGE, foram estudadas características epidemiológicas e clínicas por meio de análise estatística univariada, considerando-se significativo um p-valor inferior a 0,05.

Resultados: Avaliaram-se por meio de pHmetria esofágica 40 pacientes portadores de asma, com idade média de 9 anos e 6 meses, e predomínio do sexo masculino (2:1). A prevalência de DRGE na amostra foi 40%. No entanto, a elevação do ponto de corte do índice de refluxo de 5% para 7% diminuiu a prevalência em 7,5%. Se considerada a pontuação de DeMeester, houve uma redução de 10%. A manifestação clínica mais frequente foi a tosse noturna, referida por 57,5% dos pacientes, seguida por dor abdominal (52,5%). Não houve fatores preditivos para a presença de DRGE na população estudada. O uso de questionário para o diagnóstico de DRGE apresentou valor preditivo positivo de 66,7% e negativo de 67,7%. A DRGE foi prevalente tanto na posição em decúbito (68,5%) quanto em ortostatismo (68,5%). A positividade no canal proximal foi detectada em 50% dos pacientes com DRGE, porém seis crianças apresentaram refluxo gastroesofágico em

níveis patológicos em esôfago proximal não acompanhado do mesmo achado em eletrodo distal.

Conclusão: Neste estudo, a prevalência de doença do refluxo gastroesofágico foi alta em crianças e adolescentes portadores de asma. Não houve sintomas preditores de doença do refluxo gastroesofágico. Da mesma forma, outros fatores – idade, sexo, estado nutricional, atopia, gravidade e grau de controle da asma – também não foram preditivos para a presença de DRGE. O questionário não foi um bom método diagnóstico para DRGE, sendo a pHmetria o exame de escolha para este fim.

Palavras-chave: Doença do refluxo gastroesofágico; asma; Pediatria; pHmetria.

ABSTRACT

Introduction: The interaction between asthma and gastroesophageal reflux disease (GERD) has been studied for over two centuries, and the relation between them still remains uncertain. Several mechanisms may be involved in the pathogenesis of GERD in asthmatic patients, including vagus nerve reflex, bronchial hyperreactivity and microaspiration. The pH monitoring remains the reference test for diagnosing GERD.

Objectives: To determine the presence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children and adolescents with asthma, through pH monitoring, and verify whether there is any predictive factor for the presence of GERD within this population.

Methods: An analytical cross-sectional study was conducted in order to assess the prevalence of GERD in children aged 5 to 18 years suffering from asthma. Each patient underwent to a two-channel pH monitoring, for a minimum duration of 18 hours. Patients presenting reflux index greater than or equal to 7% were diagnosed with GERD. In order to evaluate the predictive factors for GERD, epidemiological and clinical characteristics were investigated by univariate statistical analysis, considering a significant p-value < 0.05.

Results: Forty asthma patients with a mean age of 9 years and 6 months, and male predominance (2:1), were evaluated for GERD by esophageal pH monitoring. The prevalence rate of GERD in the sample was of 40%. However, the prevalence decreased by 7,5% when the cutoff of reflux index was raised from 5% to 7%. If the DeMeester score is considered, there was a reduction of 10%. The most common clinical manifestation was night cough, reported by 57.5% of the patients, followed by abdominal pain (52.5%). There were no predictors for the presence of GERD within this share of the population. The use of questionnaire for the diagnosis of GERD had a positive predictive value of 66.7% and negative predictive value of 67.7%. GERD was prevalent both in the recumbent position (68.5%) and on standing (68.5%). The positivity in the proximal channel was detected in 50% of patients with GERD, but six children had gastroesophageal reflux in pathological levels in the proximal esophagus not accompanied by the same finding in the distal electrode.

Conclusion: In this study, the prevalence of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents with asthma was high. No symptoms were predictive of gastroesophageal reflux disease. Furthermore, other factors – such as age, sex, nutritional status, atopy, severity and degree of asthma control – were not predictive for the presence of GERD. The questionnaire was not a good method for GERD diagnosis. The test of choice for this purpose is the pH monitoring.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease; asthma; Pediatrics; pH monitoring.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismos fisiopatológicos da doença do refluxo gastroesofágico	18
Figura 2 – Manifestações clínicas da DRGE na população pediátrica	19
Figura 3 – Medidor infantil de pico de fluxo expiratório, modelo Mini-Wright, da Clement Clarke®	42
Figura 4 – Aparelho de pHmetria modelo SMP 2128 (Foto A) (90) e sonda para pHmetria com 2 canais e eletrodo de referência externa (Foto B), da Sigma Instrumentos®	45
Figura 5 – Localização dos eletrodos da sonda de pHmetria	46
Figura 6 – Fluxograma de seleção dos pacientes	49
Figura 7 – Classificação dos pacientes segundo o IMC	50
Figura 8 – Classificação dos pacientes segundo o escore Z	51
Figura 9 – Classificação dos pacientes quanto à gravidade da asma	52
Figura 10 – Classificação dos pacientes quanto ao controle da asma	52
Figura 11 – Frequência de sintomas noturnos	53
Figura 12 – Frequência dos sintomas relatados pelos pacientes	54
Figura 13 – Traçado de pHmetria demonstrando a presença de refluxo gastroesofágico em eletrodo proximal (linha azul) e não em eletrodo distal (linha vermelha)	61
Figura 14 – Traçado de pHmetria demonstrando a presença de refluxo gastroesofágico em eletrodo distal (linha vermelha) e proximal (linha azul)	61
Figura 15 – Correlação entre o parâmetro de DeMeester e o $IR \geq 7\%$	63
Figura 16 – Traçado de pHmetria com índice de refluxo de 6,1%; DeMeester de 24,51; índice de refluxo em eletrodo proximal de 0,9.	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes asmáticos	50
Tabela 2 – Avaliação quanto ao tabagismo passivo intradomiciliar	51
Tabela 3 – Distribuição da DRGE segundo gênero, grupo etário e IMC.....	55
Tabela 4 – Distribuição da DRGE segundo a gravidade e o controle da asma	56
Tabela 5 – Distribuição da DRGE em relação à presença de tosse noturna.....	56
Tabela 6 – Distribuição da DRGE em relação à frequência semanal de sintomas noturnos.....	56
Tabela 7 – Avaliação do tratamento de manutenção da asma e presença da doença do refluxo gastroesofágico	57
Tabela 8 – Distribuição dos pacientes quanto à história familiar de asma e à presença de atopia	57
Tabela 9 – Análise estatística da relação entre as manifestações clínicas e doença do refluxo gastroesofágico	58
Tabela 10 – Resultados das pHmetrias dos pacientes com DRGE	59
Tabela 11 – Resultado das pHmetrias quanto ao índice de refluxo e postura.....	59
Tabela 12 – Média dos índices utilizados para correlação entre sintomas e ocorrência de refluxo gastroesofágico	60
Tabela 13 – Comparação entre as médias dos índices nos pacientes com refluxo em esôfago distal e proximal.....	60
Tabela 14 – Associação do diagnóstico da DRGE por questionário e por pHmetria.....	62
Tabela 15 – Prevalência da doença do refluxo gastroesofágico nos pacientes asmáticos por diferentes parâmetros	62
Tabela 16 – Comparação entre as classificações de DeMeester e Índice de refluxo	63
Tabela 17 – Características dos pacientes com IR maior ou igual a 5% e menor que 7%.....	64
Tabela 18 – Resultado das pHmetrias dos pacientes com IR maior ou igual a 5% e menor que 7%	64
Tabela 19 – Estudos pediátricos que avaliaram DRGE em pacientes asmáticos	67
Tabela 20 – Tratamento medicamentoso de manutenção para controle da asma.....	102
Tabela 21 - Parâmetros da pHmetria para diagnóstico de DRGE.....	103

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação da gravidade da asma.....	21
Quadro 2 – Níveis de controle da asma.....	22
Quadro 3 – Sintomas na semana pregressa, de acordo com questionário infantil para DRGE.....	27
Quadro 4 – Questionário de DRGE sintomática.....	28
Quadro 5 – Classificação de Hetzel-Dent.....	32
Quadro 6 – Classificação de Los Angeles.....	32
Quadro 7 – Valores normais de pico de fluxo expiratório na faixa etária pediátrica, conforme estatura.....	104
Quadro 8 – Níveis séricos de imunoglobulina E, segundo a idade.....	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância, do inglês <i>Analysis of Variance</i>
BH2	Bloqueadores H2
DP	Desvio padrão
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
DRGEne	Doença do refluxo gastroesofágico não erosiva
EEI	Esfíncter esofágico inferior
ESPGHAN	Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas, do inglês <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
GINA	Estratégia Global para a Gestão e Prevenção da Asma, do inglês <i>Global Initiative for Asthma</i>
HBDF	Hospital de Base do Distrito Federal
IBP	Inibidores de bomba de prótons
IC95%	Intervalo de confiança a 95%
IgE	Imunoglobulina E
I-GERQ-R	Questionário de Refluxo Gastroesofágico Infantil Revisado, do inglês <i>Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Revised</i>
IIM	Impedanciometria intraluminal multicanal
IMC	Índice de Massa Corporal
IR	Índice de refluxo
IS	Índice de sintomas
ISS	Índice de sensibilidade de sintomas
LI	Limite inferior
LS	Limite superior
NASPGHAN	Sociedade Norte-americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas, do inglês <i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de chances, do inglês <i>Odds Ratio</i>

PAS	Probabilidade de associação de sintoma
PFE	Pico de fluxo expiratório
PGE	Prostaglandina E
pH	Potencial hidrogeniônico
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
RGE	Refluxo gastroesofágico
RTEEI	Relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior
SES/DF	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	Pacote estatístico para Ciências Sociais, do inglês <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UI	Unidades internacionais
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VIP	Peptídeo intestinal vasoativo, do inglês <i>vasoactive intestinal peptide</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Doença do refluxo gastroesofágico.....	17
1.2 Asma 20	
1.3 Doença do refluxo gastroesofágico e asma.....	23
1.4 Fisiopatologia da Doença do Refluxo Gastroesofágico em pacientes asmáticos.....	24
1.5 Diagnóstico.....	25
1.5.1 Questionários.....	26
1.5.2 pHmetria prolongada.....	28
1.5.3 Impedanciometria intraluminal multicanal.....	31
1.5.4 Endoscopia digestiva alta.....	32
1.5.5 Ultrassonografia de abdome.....	33
1.5.6 Outros métodos diagnósticos.....	34
1.6 Tratamento da DRGE.....	34
2 OBJETIVOS.....	38
2.1 Objetivo geral.....	38
2.2 Objetivos específicos.....	38
3 MÉTODOS.....	39
3.1 Local 39	
3.2 Delineamento do estudo.....	39
3.3 Critérios de inclusão.....	39
3.4 Critérios de exclusão.....	40
3.5 Coleta de dados.....	40
3.6 Caracterização da amostra.....	41
3.7 Dados relacionados à asma.....	42
3.7.1 Atopia.....	43
3.8 Manifestações clínicas.....	43
3.9 pHmetria prolongada.....	44
3.9.1 Equipamento.....	44
3.9.2 Técnica.....	45
3.9.3 Definições.....	47
3.10 Métodos estatísticos.....	48

3.11 Questões éticas.....	48
4 RESULTADOS	49
4.1 Caracterização da amostra.....	49
4.2 Caracterização dos pacientes.....	50
4.3 Dados relacionados à asma.....	51
4.3.1 Atopia	53
4.4 Manifestações clínicas.....	54
4.5 Diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico – análise estatística	54
4.5.1 DRGE e dados relacionados à asma.....	55
4.5.2 DRGE e atopia	57
4.5.3 DRGE e manifestações clínicas	58
4.6 Parâmetros da pHmetria	59
4.7 Diagnóstico da DRGE por diversos parâmetros.....	62
5 DISCUSSÃO.....	65
5.1 O estudo	65
5.2 Caracterização dos pacientes.....	68
5.3 Dados relacionados à asma.....	69
5.3.1 Atopia	69
5.4 Manifestações clínicas.....	70
5.5 Diagnóstico de Doença do refluxo gastroesofágico	71
5.5.1 DRGE e dados relacionados à asma.....	73
5.5.2 DRGE e atopia	74
5.5.3 DRGE e manifestações clínicas	75
5.6 Parâmetros da pHmetria	75
6 CONCLUSÕES.....	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
APÊNDICE A – Protocolo de coleta de dados	94
APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	98
APÊNDICE C – Diário para pHmetria	101
APÊNDICE D – Tratamento medicamentoso de manutenção para o controle da asma.....	102
APÊNDICE E – Parâmetros da pHmetria para diagnóstico de DRGE.....	103
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.....	104
ANEXO B – Valores de referência	105

1 INTRODUÇÃO

O refluxo gastroesofágico (RGE) é uma das três causas mais comuns de procura ao atendimento por um gastroenterologista pediátrico (1, 2). Cerca de 20 a 25% dos pais buscam auxílio médico por esta queixa (1, 3). Na população pediátrica geral, a prevalência de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) pode chegar a 25% (4). Por sua vez, a asma é uma doença de alta prevalência e morbimortalidade, chegando a acometer 300 milhões de pessoas no mundo (5) e tendo levado a óbito 2597 pessoas no Brasil, no ano 2000 (6). É extensamente referida a coexistência da DRGE em pacientes asmáticos, porém o modo como ela afeta a asma e vice-versa ainda necessitam ser estabelecidos.

1.1 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

A DRGE ocorre quando o conteúdo do estômago reflui, acarretando manifestações esofágicas e/ou extraesofágicas, associadas ou não a lesões teciduais (7). Diferencia-se, desta forma, do refluxo gastroesofágico fisiológico, que pode ocorrer nas pessoas híidas, com menos de três minutos de duração, principalmente no período pós-prandial (3), sem levar a complicações.

Em relação à faixa etária, aproximadamente 2% das crianças de 3 a 9 anos e 5 a 8% daquelas com 10 a 17 anos (8) podem ter esta afecção.

O refluxo gastroesofágico é influenciado por fatores anatômicos, genéticos, hormonais, ambientais e neurogênicos (Figura 1). Os episódios de RGE ocorrem principalmente durante o relaxamento do esfíncter esofágico inferior (EEI) desacompanhado de deglutição, permitindo o retorno do conteúdo gástrico para o esôfago. Também acontecem quando os mecanismos de defesa estão deficientes, como nos casos de esvaziamento gástrico lentificado; recuperação epitelial anormal e diminuição dos reflexos neuroprotetores (3). O RGE pode ainda ocorrer por aumento súbito da pressão intra-abdominal quando o tônus do EEI está

cronicamente diminuído. Outro mecanismo envolvido no relaxamento do EEI pode estar relacionado à liberação de neurotransmissores, possivelmente o peptídeo intestinal vasoativo (VIP, do inglês *vasoactive intestinal peptide*) e o óxido nítrico, pela terminação nervosa do esôfago distal. Isto leva a aumento do fluxo sanguíneo e da produção de prostaglandina E2, que acentua a quantidade de substância refluída (1).

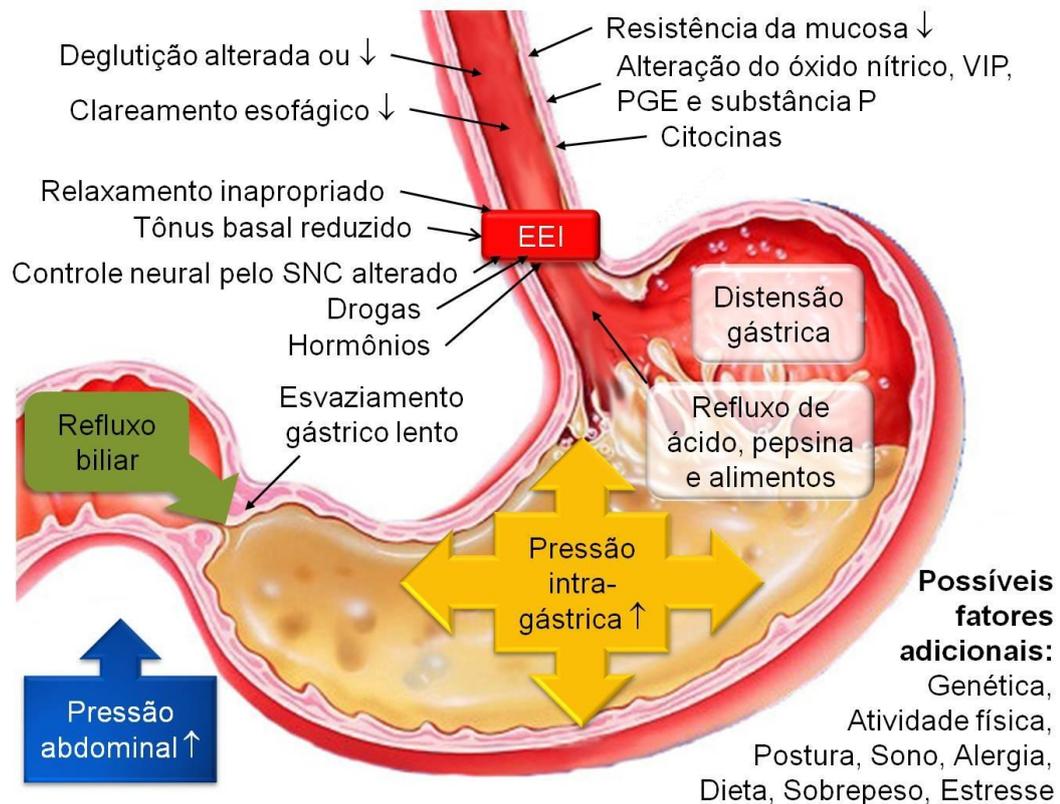


Figura 1 – Mecanismos fisiopatológicos da doença do refluxo gastroesofágico
 EEI: esfíncter esofágico inferior; PGE: prostaglandina E; SNC: sistema nervoso central; VIP: peptídeo intestinal vasoativo, do inglês *vasoactive intestinal peptide*
 Adaptado de Salvatore *et al.* (9)

As manifestações clínicas da DRGE podem ser relativas ao sistema digestório ou não (manifestações extraesofágicas), e variam desde azia até eventos ameaçadores à vida (Figura 2). Os sinais e sintomas são inespecíficos, e incluem vômitos, regurgitações, crescimento insuficiente, letargia, irritabilidade, dor torácica, pirose, entre outros (3). De maneira geral, as crianças maiores apresentam um quadro clínico mais parecido com o dos adultos, com pirose e dor abdominal, e os lactentes, no primeiro ano de vida, têm características que são relacionadas à imaturidade de alguns mecanismos de defesa e apresentam sintomas mais

inespecíficos, como choro, recusa alimentar e alteração do sono. Deve-se ter atenção em diferenciar a DRGE do refluxo gastroesofágico fisiológico, tão comum nesta faixa etária, com regurgitações e vômitos frequentes.

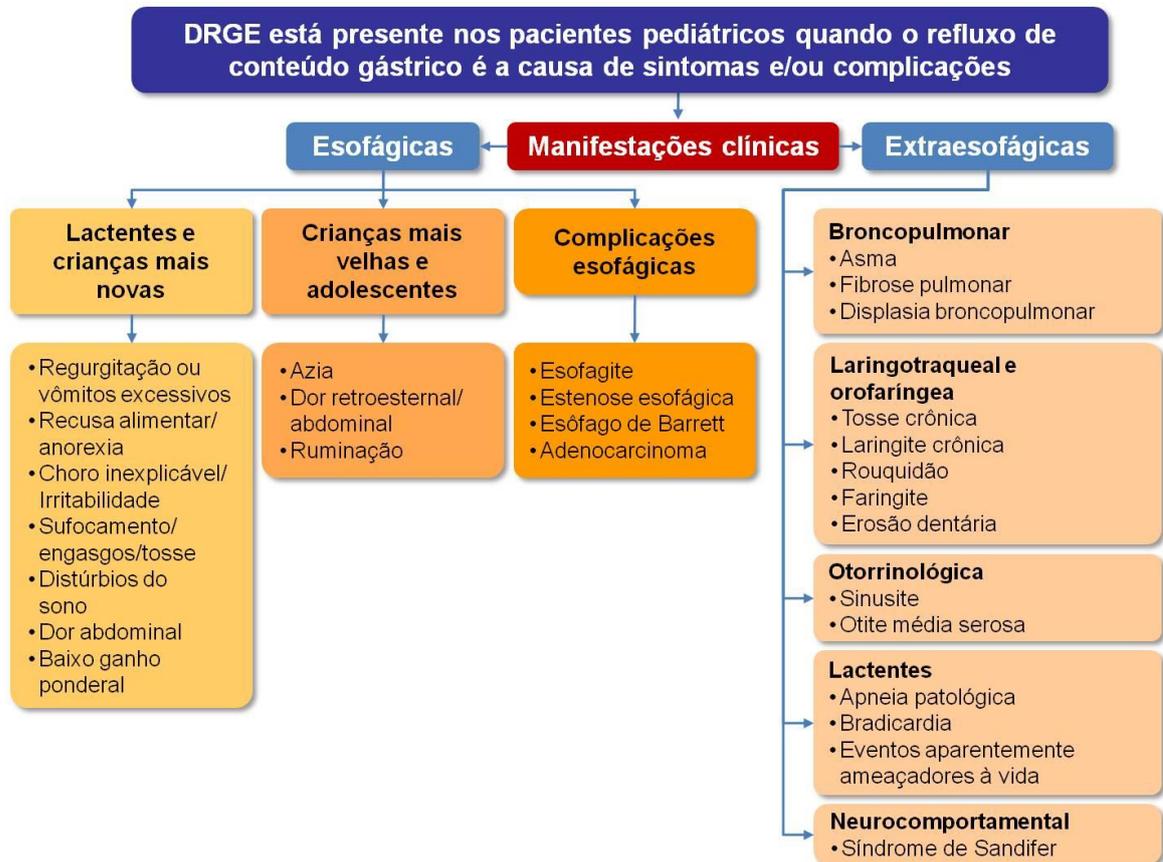


Figura 2 – Manifestações clínicas da DRGE na população pediátrica
 DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico
 Adaptado de Sherman *et al.* (7)

O RGE patológico pode estar presente e não desencadear nenhum sintoma relatado pelo paciente, caracterizando o refluxo gastroesofágico oculto. Por conseguinte, estes pacientes não são detectados pelos estudos epidemiológicos baseados em síndromes sintomáticas (10). Trabalhos brasileiros encontraram RGE patológico em pacientes assintomáticos em 35,2% dos adultos (11) e 31,8% das crianças (12) avaliadas, ambos os grupos envolvendo pacientes com sintomas respiratórios.

Estes indivíduos, assim como aqueles com manifestações extradigestivas, como a asma, devem ser manejados de forma adequada para permitir que desfrutem de uma boa qualidade de vida (3), evitando complicações relacionadas à DRGE ao longo da vida.

1.2 ASMA

A asma é uma doença inflamatória crônica que se manifesta por episódios recorrentes de sibilância, tosse, dor torácica ou taquidispneia (13) devido a hiper-responsividade das vias aéreas. Estes surtos são mais frequentes no período da noite ou no alvorecer, com variabilidade sazonal e história familiar positiva (14). A inflamação crônica é geralmente associada a obstrução das vias aéreas pulmonares de intensidade variável que, na maioria das vezes, é reversível espontaneamente ou com tratamento.

A prevalência da asma, assim como de outras doenças atópicas, está aumentando em muitos países. A taxa global varia de 1 a 18%, o que a torna um problema de saúde pública, bem como tema de interesse para pesquisadores (15, 16). No Brasil, a prevalência foi 8,1%, determinada por meio da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) (17).

Conforme a gravidade da doença, os pacientes são classificados como portadores de asma intermitente ou persistente leve, moderada ou grave. A asma intermitente e a persistente leve (em torno de 60% dos casos) ocasionam menor utilização dos sistemas de saúde e uso de medicação; diferentemente dos indivíduos com asma persistente moderada (25-30% dos casos) e grave (5-10%) (13, 18). O difícil manejo deste último grupo de pacientes e daqueles cujas exacerbações não estão controladas leva a questionar se há algum fator adicional que justifique tal gravidade, como por exemplo a presença da DRGE.

A classificação da asma de um indivíduo não é estática, muda com o tempo e ao longo do acompanhamento, servindo para avaliação da evolução clínica e monitorização de melhora e para guiar o tratamento. Para tal caracterização, é utilizada a frequência de sintomas e despertares noturnos, a necessidade de uso de medicação para alívio ou para resgate, assim como a interferência da doença nas atividades do cotidiano (Quadro 1). Além dos critérios clínicos, podem-se utilizar parâmetros que indiquem o grau de obstrução ao fluxo de ar, como o pico de fluxo expiratório (PFE) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). Ambos

têm papel na avaliação da gravidade do quadro asmático, e sua realização seriada funciona como indicador de evolução clínica (18, 19).

Quadro 1 – Classificação da gravidade da asma

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas	Raros	Semanais	Diários, não contínuos	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Raras	Afetam atividades e o sono	Afetam atividades e o sono	Frequentes
Necessidade de broncodilatador para alívio	Rara	Eventual	Diária	Diária
PFE ou VEF₁ nas consultas	≥ 80% do previsto	≥ 80% do previsto	60% a 80% do previsto	≤ 60% do previsto
Varição do PFE ou VEF₁	< 20%	< 20% a 30%	> 30%	> 30%

PFE: Pico de fluxo expiratório; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo
Adaptado de Stirbulov *et al.* (13)

A história familiar de asma, a presença de eosinofilia acima de 4% da contagem diferencial de leucócitos, a positividade de testes alérgicos e níveis séricos elevados de imunoglobulina E (IgE) são fatores determinantes para atopia (13).

O controle da asma (Quadro 2) é importante não apenas para a diminuição das crises e melhora da qualidade de vida dos pacientes, mas também para reduzir o fator inflamatório inerente à doença (18). O tratamento inicial e de manutenção se baseiam nesse estado de controle da doença (13).

Quadro 2 – Níveis de controle da asma

	Controlada	Parcialmente controlada	Não controlada
Sintomas diurnos	≤ 2/semana	> 2/semana	Três ou mais parâmetros de asma parcialmente controlada
Despertares noturnos	Nenhum	Pelo menos 1	
Necessidade de medicamentos de resgate	≤ 2/semana	> 2/semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente	
Função pulmonar (PFE ou VEF₁)	Normal	< 80% previsto ou do melhor individual, se conhecido	
Exacerbação	Nenhuma	≥ 1/ano	Uma em qualquer semana

PFE: Pico de fluxo expiratório; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo
Adaptado de Stirbulov *et al.* (13) e *Global Initiative for Asthma* (18)

O corticosteroide inalatório é o principal medicamento utilizado para o controle e a prevenção de crises, tendo efeito anti-inflamatório. Geralmente, é usado em associação com beta-agonistas de ação prolongada, especialmente para terapia inicial em pacientes com asma moderada a grave (13). Para o controle dos sintomas e a melhora da função pulmonar, alguns pacientes necessitam uso de antagonistas de receptores de leucotrienos cisteínicos, ou antileucotrienos, que podem ser associados ao corticoide e ao beta-agonista, ou em substituição a este último. A teofilina, broncodilatador com propriedades anti-inflamatórias, assim como o anticorpo monoclonal recombinante (omalizumabe) e a imunoterapia específica com alérgenos são outras opções terapêuticas que o especialista pode utilizar para o paciente asmático (13).

Os indivíduos que não respondem ao tratamento instituído ou aqueles que têm dificuldade para o controle devem ser investigados quanto a fatores que possam estar dificultando o seu manejo (20), como a falta de adesão ao tratamento e/ou a técnica incorreta no uso das medicações. Outras situações que podem interferir são: fatores ambientais, como tabagismo passivo ou ativo; associação com outras doenças atópicas, como rinosinusopatia alérgica; distúrbios psicossociais; e doença do refluxo gastroesofágico, sendo necessário investigar tais condições.

1.3 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E ASMA

A interação entre a asma e a doença do refluxo gastroesofágico é estudada há mais de dois séculos, sendo possivelmente a primeira citação a respeito publicada em 1776, quando foi descrita como tosse gástrica por Nicholas Rosen von Rosenstein (21). Em 1892, Sir William Osler descreveu esta associação relatando que “paroxismos graves de asma podem ser induzidos quando o estômago é sobrecarregado, ou quando usados determinados tipos de alimentos” (22). Bray, em 1932, propôs que a distensão gástrica causava broncoespasmo por reflexo vagal (23) e Mendelson, em 1946, demonstrou em um estudo que a microaspiração pulmonar do conteúdo gástrico refluído resultaria em reação inflamatória, com consequente alteração na resistência das vias aéreas (24). Desde então, a inter-relação entre ambas é tema controverso e a natureza desta associação ainda não foi completamente estabelecida.

A prevalência da DRGE em crianças asmáticas varia de 19,3% a 80%, sendo 22,8% a média ponderada pelo tamanho da amostra, segundo revisão sistemática publicada em 2010 (25). Um estudo realizado em Taiwan com 123.882 adultos determinou uma razão de chances de asma 1,97 vezes maior em pacientes com DRGE do que naqueles sem DRGE (26). Na faixa etária pediátrica, El-Serag e colaboradores avaliaram uma população de 1980 pacientes com asma e 7980 controles sem asma e encontraram prevalência de asma duas vezes maior (13,2%) em crianças com DRGE que em controles (13,2 versus 6,8%, $p < 0,0001$) (27). Se considerados sintomas laríngeos e pulmonares, as crianças com asma têm uma razão de chances três vezes maior de serem portadores de DRGE que a população em geral (4).

1.4 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM PACIENTES ASMÁTICOS

Diversos mecanismos podem estar envolvidos na gênese do RGE no paciente asmático, entre eles o reflexo do nervo vago, a hiper-reatividade brônquica e a microaspiração (28). O sistema nervoso parassimpático, especialmente o nervo vago, inerva tanto o esôfago quanto a árvore traqueobrônquica e pode ser uma via patogênica comum entre a DRGE e a asma. Estudo realizado em cachorros mostrou que, após a perfusão de ácido no esôfago, havia aumento no tônus da via respiratória. De modo interessante, após a realização de vagotomia cervical bilateral, a resposta pulmonar era abolida (29).

Além disso, a microaspiração pode desencadear sibilância indiretamente por meio da indução de inflamação crônica e, conseqüentemente, pode levar a aumento da reatividade das vias aéreas (30). Dois estudos com modelos animais (gato e porco) mostraram que a instilação de ácido clorídrico em esôfago distal em grande quantidade resultou em um aumento na resistência pulmonar de pequena monta (até 1,5 vezes). A instilação de pequena quantidade de ácido na traqueia elevou esta resistência em 4,5 vezes (31, 32). Também foi demonstrado que esta instilação causa extravasamento de neurocinina A e substância P. Especula-se ainda que, além da via neural, pode haver participação de mecanismo vascular, “comunicando” as vias respiratória e esofágica, com extravasamento de mediadores inflamatórios e neurogênicos (33).

Por sua vez, a asma pode propiciar o surgimento da DRGE porque a disfunção vagal presente naquela também participa da fisiopatologia dos episódios de RGE, por estar o sistema parassimpático envolvido no controle da motilidade do trato gastrointestinal. Além disso, a alteração da dinâmica respiratória e os eventos de tosse alteram o gradiente pressórico tóraco-abdominal, contribuindo assim para o retorno do conteúdo gástrico ao esôfago (34).

O tratamento da asma também pode ter influência na DRGE, tanto pelo relaxamento do esfíncter esofágico inferior causado pelo uso prolongado de

broncodilatador, a exemplo do salbutamol (35), como pelo aumento da exposição ácida do esôfago secundária à corticoterapia (34, 36). Um estudo simples-cego que avaliou espirometria, pHmetria e manometria após 7 dias de placebo num grupo e após 7 dias de prednisona 60mg/dia em outro mostrou aumento do índice de refluxo (IR) no eletrodo distal ($2,49 \pm 0,41$ no grupo com placebo e $5,88 \pm 0,94$ no grupo com prednisona; valor $p = 0,002$) (36). Não houve diminuição da pressão no EEI ou outro fator que se correlacionasse com este aumento no IR.

Ademais, fatores ambientais, como a exposição ao tabaco, podem interferir com a apresentação tanto da asma quanto da DRGE. O tabagismo pode causar dor tanto por sua ação no sistema respiratório quanto no digestório. Ele pode levar à lesão esofágica por diminuir a pressão do esfíncter esofágico inferior e reduzir o clareamento esofágico, além de induzir a produção de radicais livres e de outros mediadores que inibem os mecanismos de defesa (8).

1.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DRGE é comumente realizado considerando-se somente os sinais e sintomas clínicos da doença. No entanto, a descrição dos sintomas costuma ser subjetiva, fato que prejudica sua avaliação principalmente em crianças menores de 8 a 12 anos (3). Além disso, sabe-se que a tosse crônica pode ser o único sintoma da DRGE em até 30% dos pacientes com esta morbidade (34), o que dificulta o diagnóstico caso este seja baseado apenas em sintomas relacionados ao trato digestório. Desse modo, a monitorização do refluxo gastroesofágico é a chave para o diagnóstico da DRGE e para o seu manejo. Para tanto, é possível realizar a investigação por meio de questionários, pHmetria, impedanciometria, endoscopia digestiva alta, ultrassonografia de abdome e cintilografia gastroesofágica, dentre outros métodos.

É preciso haver critérios objetivos para definir sua presença nas crianças com asma. Em 2007, um consenso do Programa Nacional Norte-americano de Prevenção e Educação em Asma (*National Asthma Education and Prevention Program*) recomendava que, para indivíduo com asma de difícil controle, devesse

ser considerado o tratamento empírico para DRGE, mesmo se o paciente estivesse sem sintomas sugestivos para esta doença (19). No entanto, o último consenso das sociedades norte-americana e europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição – NASPGHAN e ESPGHAN, publicado em 2009, refere não haver forte evidência para tal tratamento em pacientes asmáticos, com possível benefício naqueles com dor retroesternal, asma de difícil controle, asma noturna ou casos corticodependentes (3). Além disso, questiona-se se esta terapia levaria à melhora clínica da asma e à diminuição no uso de medicações ou na frequência de exacerbações clínicas (37). Sugere-se, então, a investigação da DRGE em pacientes com asma de difícil controle e naqueles que apresentam sintomas respiratórios noturnos (38). Outras situações que podem indicar a investigação da DRGE em pacientes com asma são a falta de história familiar de asma ou de atopia ou ainda o início precoce de sibilância (12).

1.5.1 Questionários

Os questionários são muito utilizados pela facilidade de se conseguirem as informações e, na faixa etária pediátrica, são mais facilmente aceitos pelos pais e/ou responsáveis ou pela própria criança, em comparação com outros procedimentos invasivos.

A avaliação da DRGE em casos de asma grave ou de difícil controle, considerando-se exclusivamente as manifestações clínicas do trato digestório, pode superestimar o diagnóstico da DRGE, porém a presença destes sintomas é considerada um fator independente significativo para a confirmação da DRGE associada a asma (39, 40). Diversos estudos que utilizaram questionários para determinar a presença de RGE patológico evidenciaram maior prevalência da DRGE em crianças com asma do que em controles, porém o fato de serem utilizados diferentes escores ou critérios diagnósticos gera grande variabilidade de achados (4, 41, 42).

Em adultos, os critérios de Montreal para a definição da DRGE recomendam incluir em estudos epidemiológicos as queixas de azia moderada e/ou regurgitação

que ocorram pelo menos semanalmente (43). Em uma revisão sistemática de Havemann *et al.* (44) utilizando este critério, observou-se prevalência de 58,4% da DRGE em pacientes asmáticos e razão de chances de DRGE cinco vezes maior (razão de chances ou OR, do inglês *odds ratio*, de 5,45) em pacientes com asma que em controles. Ruigomez e colaboradores (45), em um estudo de coorte no Reino Unido, mostraram que indivíduos com asma têm 8 vezes mais chance de apresentar DRGE do que aqueles sem asma.

Destacam-se dois estudos realizados em 2006 que pesquisaram DRGE em portadores de asma na faixa etária pediátrica. Stordal *et al.* (41) avaliaram 872 pacientes com asma segundo os critérios da Estratégia Global para a Gestão e Prevenção da Asma – *Global Initiative for Asthma* (GINA) – e, por meio de questionários, encontraram uma prevalência da DRGE em 19,7% das crianças asmáticas, contrastando com 8,5% nos controles ($p < 0,001$). Foi utilizado questionário que atribuía uma pontuação a cada variável (Quadro 3) e o resultado era considerado positivo quando era obtido um escore maior ou igual a três.

Quadro 3 – Sintomas na semana pregressa, de acordo com questionário infantil para DRGE

Sintomas	Pontuação
1. Você/seu filho regurgitou ou vomitou?	3
2. Você/seu filho sentiu náusea?	2
3. Você/seu filho sentiu azia ou dor no meio do tórax?	2
4. Você/seu filho sentiu dor no estômago?	0
5. Você/seu filho sentiu dor no estômago acima do umbigo?	0
6. Você/seu filho sentiu gosto amargo, como gosto de vômito, na sua boca?	1
7. Doeu para engolir alimentos ou bebidas?	2

Adaptado de Stordal *et al.* (41)

O segundo questionário em destaque para crianças com asma foi utilizado por Debley *et al.* (42), baseado em um questionário validado por Locke *et al.* em adultos (46), em que a positividade de pelo menos uma de duas perguntas era considerada como diagnóstico da DRGE (Quadro 4). Trata-se de estudo populacional no qual foram avaliados 1806 alunos de ensino médio e que evidenciou DRGE sintomática 8 vezes mais prevalente em escolares com asma (19,3%; intervalo de confiança a 95% – IC95% – 14,9 a 24,2) do que nos que não tinham sintomas relacionados a asma (2,5%; IC95% 1,8 a 3,4).

Quadro 4 – Questionário da DRGE sintomática

No último mês, você/seu filho sentiu azia pelo menos uma vez por semana?
No último mês, você/seu filho teve episódios de regurgitação (comida ou líquido subindo do estômago) causando queimação na garganta ou gosto ruim, pelo menos uma vez por semana?

Adaptado de Debley *et al.* (42)

Apesar de sua facilidade de execução e aceitação, estudos que utilizaram questionários para o diagnóstico da DRGE em pacientes asmáticos mostraram uma prevalência menor do que aqueles que fizeram uso de pHmetria ou endoscopia digestiva alta. Isto é justificado pela ausência de sintomas respiratórios nestes questionários, bem como por não possibilitarem o diagnóstico de RGE oculto.

1.5.2 pHmetria prolongada

A pHmetria e, mais recentemente, a impedanciometria seguem como exames de referência para o diagnóstico da DRGE. A pHmetria foi descrita pela primeira vez por Spencer em 1969 (47, 48), e alguns anos mais tarde Johnson e DeMeester publicaram os valores de referência normais (49, 50). Suas vantagens são a quantificação da exposição ácida do esôfago, por meio da frequência e da duração dos episódios de RGE ácido, e a associação destes com os sintomas referidos durante a avaliação (51).

Existem diversos modelos comerciais que consistem em um aparelho compacto que armazena informações transmitidas por um cateter nasal com um ou mais canais e que é conectado a um eletrodo de referência externa. Os eletrodos podem ser constituídos de diversos materiais, tais como antimônio, vidro ou transistores com efeito de campo sensível a íons, sendo que só os dois primeiros são passíveis de utilização em Pediatria. Os eletrodos de antimônio e de vidro se diferenciam pela rapidez de detecção do pH, porém apresentam resultados similares, sem diferença no tempo de refluxo total avaliado (3, 50, 51).

O exame é realizado por um período de 24 horas, mas medidas superiores a 16-18 horas são consideradas confiáveis, com informação acurada e melhor conforto para o paciente (51).

Considera-se o valor de pH menor que 4 como limite para a detecção de RGE. Isto se deve ao fato de a pepsina ser inativada neste valor de pH e à descrição de pirose quando o pH esofágico encontra-se abaixo desse limiar (3, 52). Considera-se DRGE nos pacientes com IR (percentual do tempo do exame com pH menor que 4) maior ou igual a 7%, segundo consensos norte-americano e europeu (3). Muitos estudos anteriores utilizavam índice de refluxo maior ou igual a 5% como ponto de corte, enquanto que no Japão considera-se o diagnóstico quando o IR é maior que 4% (53).

Além do IR, outro parâmetro frequentemente utilizado para diagnosticar DRGE é o de Johnson-DeMeester (49, 54), também conhecido como pontuação de DeMeester. Ele consiste de um cálculo complexo que leva em consideração o valor encontrado no exame do paciente comparado ao desvio padrão (DP) de controles sadios, gerando uma pontuação considerada normal quando inferior a 14,72 (54, 55). Seis diferentes variáveis são incluídas no cálculo:

1. Percentual de tempo com pH menor que 4;
2. Percentual de tempo com pH menor que 4, em posição ereta;
3. Percentual de tempo com pH menor que 4, em decúbito;
4. Número total de episódios de RGE;
5. Número total de episódios de RGE com duração maior que 5 minutos;
6. Duração do episódio de RGE mais longo.

Os episódios de RGE patológico podem ser caracterizados como ortostático, supino ou combinado (56). O decúbito é citado como fator que favorece o aparecimento de refluxo gastroesofágico, sendo o posicionamento com cabeceira mais elevada inclusive descrita no tratamento da DRGE.

Outro quesito utilizado para a avaliação do RGE pela pHmetria é o número de episódios de refluxo, porém é o parâmetro que mais varia entre os indivíduos. É definido segundo o modo em que o programa que o calcula é ajustado, ou seja, pode ser definido o tempo em que o pH precisa estar abaixo de 4 para ser considerado um episódio de RGE, podendo variar de 6 a 15 segundos neste nível (54).

A utilização de sonda de dois canais se faz necessária para investigação de sintomas do trato respiratório superior. Pacientes que tiveram o RGE ácido detectado nos eletrodos proximal e distal da sonda tinham uma incidência

significativamente maior de tosse noturna do que aqueles em que o RGE ácido foi detectado somente na porção distal da sonda (38). O RGE ácido em hipofaringe poderia ativar receptores e produzir laringoespasma, broncoespasmo e subsequentemente desordens obstrutivas do trato superior, além da possibilidade de microaspiração (57). Entretanto, alguns autores demonstraram que a prevalência de refluxo no canal proximal da sonda não foi maior em pacientes com sintomas respiratórios do que naqueles com sintomas do trato digestório, sendo o mecanismo mais provável para a broncoconstrição o reflexo vagal desencadeado pela instilação ácida no esôfago distal (57). O evento em esôfago proximal pode estar relacionado a tosse noturna e pior qualidade de vida nos pacientes asmáticos que possuem esta condição, porém ainda sem comprovação de piora na função pulmonar (58).

Uma das principais vantagens da pHmetria é a associação de sintomas com os episódios de RGE. Para isto, pode ser utilizado o índice de sintomas (IS), o índice de sensibilidade de sintomas (ISS) e a probabilidade de associação de sintomas (PAS), melhorando a avaliação da relação entre asma e DRGE. Apesar da facilidade de seus cálculos, o IS não leva em consideração o número total de episódios de RGE, apenas o número de episódios de sintomas. O ISS, por sua vez, demonstra o número de sintomas em relação ao número de episódios de RGE. Ambos, IS e ISS, têm valores de normalidade escolhidos arbitrariamente de 50% e 10%, respectivamente. A PAS é uma medida de associação entre o sintoma e o episódio de RGE, havendo a vantagem do emprego de um teste estatístico para seu cálculo (50, 59).

Por se tratar de um exame invasivo, há grande resistência à realização da pHmetria por parte dos pais das crianças asmáticas, principalmente se assintomáticas ou com sintomas respiratórios não acompanhados de sintomas digestórios. A pHmetria sem fio (*wireless*) – sistema Bravo®, da Medtronic Inc. – deve ser um grande avanço na monitorização por períodos prolongados, pela melhora no conforto conseguido com este exame em contraposição àquele com sonda (60). Neste método, utiliza-se uma pequena cápsula de gravação, colocada por via endoscópica em esôfago distal, que transfere os dados por meio de sinais de radiofrequência para um dispositivo de gravação externo (61). A não utilização de sonda nasal facilita a realização das atividades habituais, como comparecimento à escola e ao trabalho e manutenção do número de refeições diárias, o que

geralmente pode ser prejudicado no caso do exame realizado com sonda (62). Outra vantagem é a fixação da cápsula na parede do esôfago, diminuindo a possibilidade de deslocamento durante a aferição. Porém, em até 11% dos casos ela pode se desprender (63). No entanto, o alto custo, a necessidade de endoscopia para adequada localização do eletrodo e a presença de uma única localização, o que propicia somente detecção de refluxo gastroesofágico distal e de episódios de refluxo ácido, são alguns dos limitantes para o uso de rotina deste exame complementar (50, 61).

1.5.3 Impedanciometria intraluminal multicanal

Descrita pela primeira vez em 1991, a impedanciometria intraluminal multicanal (IIM) detecta movimento retroativo de conteúdo do estômago para o esôfago independente de ser ácido, o que é um dos fatores limitantes no caso da pHmetria. É utilizada a condutibilidade elétrica para detectar a presença de líquidos e gases no esôfago (51). Múltiplos segmentos para a detecção da impedância podem ser usados no intuito de aumentar a sensibilidade do exame. Além disto, pode ser realizada em combinação com a pHmetria (pH-impedanciometria). Utiliza-se um cateter similar ao de pHmetria convencional, porém com eletrodo para detecção de pH a 5 cm e anéis de metal para registro de impedanciometria mais comumente a 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16 e 18 cm da extremidade distal do esôfago (51). Outra vantagem é que pode ser medido o clareamento esofágico (61). A IIM apresenta algumas desvantagens, como alto custo, maior tempo necessário para análise de dados e uma provável alta variabilidade de interpretação entre observadores (4). Assim como na pHmetria, existe o desconforto de uma sonda acoplada ao paciente por um período próximo a 24 horas, além de dificuldades em obter seu posicionamento correto. Outro fator a ser levado em consideração é a relevância clínica do tratamento do RGE não ácido, que ocorre preferencialmente no período pós-prandial e durante a supressão ácida medicamentosa (61).

1.5.4 Endoscopia digestiva alta

A endoscopia digestiva alta, exame com grande disponibilidade nos mais diversos serviços, é vantajosa por diagnosticar complicações da DRGE, a esofagite e o esôfago de Barrett, além da estenose péptica. Um estudo pioneiro na avaliação de complicações da DRGE evidenciou que 39% dos pacientes apresentavam esofagite erosiva e/ou esôfago de Barrett (64).

Endoscopia e histopatologia normais não excluem o diagnóstico da DRGE e, mesmo com tantos avanços e pesquisas, ainda não há marcadores confiáveis ou fidedignos de lesão causada pela DRGE (65, 66). Um estudo brasileiro avaliou esofagite de refluxo em crianças de até 1 ano de idade e verificou sensibilidade de 45%, especificidade de 71%, e baixo valor preditivo negativo (21%) no diagnóstico endoscópico (67).

O último consenso da ESPGHAN/NASPGHAN (3) indica o uso da classificação de Hetzel-Dent na população pediátrica (Quadro 5) (68). A classificação para esofagite erosiva mais aceita em adultos é a de Los Angeles (Quadro 6) (68), que pode ser utilizada na faixa etária pediátrica (3) e avalia a perda de continuidade da mucosa. Não leva em consideração os processos inflamatórios, como edema, hiperemia e friabilidade (67). Portanto, a ausência de erosões na endoscopia não exclui a possibilidade de tais pacientes serem considerados como portadores de doença do refluxo gastroesofágico não erosiva (DRGEne) (3, 65).

Quadro 5 – Classificação de Hetzel-Dent

Grau 0	Sem anormalidades na mucosa
Grau 1	Enantema e friabilidade
Grau 2	Erosões superficiais envolvendo < 10% da superfície da mucosa
Grau 3	Erosões superficiais ou ulceração de 10-50% da superfície da mucosa
Grau 4	Ulceração profunda ou erosões confluentes envolvendo mais de 50% da superfície

Quadro 6 – Classificação de Los Angeles

Grau A	Uma ou mais soluções de continuidade, com menos de 5 mm e que não se estendem entre 2 pregas longitudinais
Grau B	Uma ou mais soluções de continuidade, com mais de 5 mm e que não se estendem entre 2 pregas longitudinais
Grau C	Soluções de continuidade que são contínuas entre duas pregas, porém envolvendo menos de 75% da circunferência
Grau D	Soluções de continuidade envolvendo pelo menos 75% da circunferência do esôfago

Estudos que tentam encontrar achados histopatológicos típicos da DRGE e DRGE na avaliação histopatológica descrevem presença de alongamento papilar, hiperplasia das células basais e dilatação dos espaços intercelulares (3, 65). Estes achados devem-se à lesão superficial da mucosa, o que estimula a camada basal e leva à hiperplasia. Se persistir a agressão, ocorre o acometimento das camadas mais profundas, com aumento da atividade inflamatória. Em longo prazo, esse processo pode gerar estenose esofágica e mudança do padrão celular local. Tais alterações não são específicas da DRGE e também ocorrem em casos de esofagite eosinofílica, doença de Crohn e quadros infecciosos (7), podendo estar presentes até um ano após a realização da biópsia.

Ruigomez e colaboradores (69) mostraram que 73% de um total de 805 pacientes com DRGE apresentavam alteração na endoscopia, sendo que 67% destes tinham esofagite e 1% apresentava esôfago de Barrett. Os mesmos autores mostraram, em um estudo longitudinal de 5 anos, que o risco de estenose esofágica foi 11,7 vezes maior no grupo da DRGE do que naquele sem este diagnóstico, sendo o risco de adenocarcinoma esofágico 6,9 vezes maior, sem considerar os pacientes com diagnóstico prévio de esôfago de Barrett (70).

1.5.5 Ultrassonografia de abdome

A ultrassonografia de abdome tem a vantagem de avaliar o EEI (seu comprimento e posição em relação ao diafragma), o esôfago abdominal, a magnitude do ângulo de His, além de permitir o diagnóstico diferencial de estenose hipertrófica do piloro. Pelo fato de estudar apenas o período pós-prandial, sem correlação com os sintomas avaliados (66), o consenso da NASPGHAN/ESPGHAN não recomenda o uso deste método para o diagnóstico da DRGE, uma vez que não fornece informação confiável em comparação com outros métodos, sendo sua especificidade de apenas 11% (3). É usado para exclusão de outras causas de sintomas gastrointestinais. Logo, não se justifica sua aplicação para o diagnóstico de DRGE em paciente com sintomas respiratórios.

1.5.6 Outros métodos diagnósticos

A cintilografia gastroesofágica avalia o esvaziamento gástrico, independente do pH, e a ocorrência de aspiração pulmonar, mas não é rotineiramente realizada (3, 66). Este exame é executado no período pós-prandial e o resultado negativo não exclui aspiração, que ocorre mais raramente nas crianças (66). Ademais, trata-se de um método com baixa sensibilidade (15-59%) para o diagnóstico de DRGE (3).

Por sua vez, a radioscopia contrastada do esôfago-estômago-duodeno não é sensível nem específica para diagnóstico da DRGE. É útil para o diagnóstico de malformações ou alterações anatômicas, tais como hérnia hiatal, acalasia e estenose.

Os exames que medem o RGE no período pós-prandial precoce (até duas horas após ingestão de líquido ou contraste), como ultrassonografia abdominal, cintilografia nuclear ou radioscopia contrastada, devem ser avaliados com cautela, pois este período tem alta prevalência de episódios de refluxo gastroesofágico, não diferenciando se em níveis fisiológicos ou patológicos.

Outros exames estão em discussão, como a utilização do pH nasofaríngeo para a indicação de exame. A mensuração contínua da bile no esôfago pode ser útil, bem como a presença de macrófagos com lipídios e a dosagem de pepsina em aspirado brônquico. Entretanto, estes métodos apresentam sensibilidade e/ou especificidade muito baixas (66).

1.6 TRATAMENTO DA DRGE

A patogênese do RGE é multifatorial e complexa, e nenhum tratamento atual corrige o mecanismo primário da DRGE (71). Os objetivos principais da terapia são o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões teciduais e a prevenção da recorrência, a promoção do crescimento e do ganho de peso adequado e a prevenção das complicações associadas ao RGE (71).

O tratamento da DRGE deve ser instituído de maneira progressiva, passo a passo, iniciando-se com medidas gerais e alterações nos hábitos de vida, passando

por terapias medicamentosas e terminando muitas vezes em técnicas endoscópicas ou cirúrgicas, mais invasivas.

A mudança no estilo de vida envolve a modificação da dieta, excluindo uso de cafeína, chocolate e alimentos gordurosos; o controle do peso e a exclusão do tabagismo ativo ou passivo e do consumo de álcool (3, 7). A mudança postural, principalmente para dormir; ou seja, com cabeceira elevada, não é mais valorizada como tratamento em crianças e adolescentes.

O tratamento medicamentoso se baseia em dois pilares, sendo o primeiro a neutralização ou inibição da secreção ácida, utilizando inibidor de bomba de prótons (IBP) (omeprazol, lansoprazol ou esomeprazol) ou bloqueador de receptor H₂ da célula parietal gástrica (como a ranitidina) (7). Além disso, pode-se fazer uso de drogas pró-cinéticas, como a cisaprida e a domperidona, para melhorar o clareamento esofágico e o esvaziamento gástrico (3).

O tratamento cirúrgico para DRGE pode ser indicado nas crianças portadoras de estenose péptica e de esôfago de Barrett, naquelas em que persistem com complicações a despeito do tratamento clínico, como esofagite erosiva grave, assim como em pacientes neuropatas ou como coadjuvante à gastrostomia (72).

A funduplicatura aumenta o comprimento do esôfago intra-abdominal, recria o ângulo de His, e atua como uma válvula que bloqueia a passagem retrógrada do bolo alimentar. Além de tudo isso, ela diminui a quantidade e a duração do relaxamento transitório não relacionado à deglutição do EEI do esôfago (72). A funduplicatura de Nissen é a mais frequentemente realizada na faixa etária pediátrica, sendo que a via laparoscópica superou a operação antirrefluxo aberta, tornando-se método de escolha no tratamento cirúrgico da DRGE (73).

Na tentativa de se evitar o uso contínuo de medicação antirrefluxo ou de se evitar o risco cirúrgico, aumenta-se o interesse em se desenvolverem tratamentos eficazes endoscópicos, como: ablação por radiofrequência; implante ou injeção de substâncias na mucosa esofágica, como biopolímeros inertes; técnicas endoscópicas de justaposição tecidual; ou ainda endoterapias assistidas por ecoendoscopia (74). Este é um campo que está se desenvolvendo, sem estudos na faixa etária pediátrica até o momento.

A DRGE apresenta, habitualmente, curso crônico e recidivante. A possível evolução para complicações graves, como estenose péptica e o esôfago de Barrett,

levanta o questionamento se os pacientes com asma, mesmo os assintomáticos para DRGE, devem ser ou não tratados para esta doença.

O tratamento medicamentoso da DRGE pode reduzir o uso de medicações utilizadas na asma (75). Kiljander *et al.* (76) mostraram que a diminuição da acidez levava à melhora nos pacientes que apresentavam asma noturna, com melhor PFE pela manhã. Kooshoo *et al.* (77) publicaram em 2003 um estudo que avaliou a eficácia do tratamento da DRGE no manejo de crianças asmáticas, comparando o uso de lansoprazol com cisaprida em pacientes asmáticos com DRGE e sem DRGE, assim como tratamento cirúrgico. Eles demonstraram que o tratamento era efetivo em diminuir o número de pacientes usando terapia de manutenção para asma, havendo também redução da média de dias utilizando tais medicamentos. Estes mesmos autores publicaram quatro anos após, em 2007 (78), um estudo em que os pacientes que utilizavam IBP com metoclopramida foram divididos em grupos: um manteve o mesmo tratamento, outro grupo teve as medicações trocadas para ranitidina após consentimento para tal, e um terceiro (considerado controle), que foi submetido à funduplicatura. O grupo que utilizou ranitidina apresentou exacerbação dos sintomas da asma significativamente maior do que os outros dois grupos (79% versus 20% nos que utilizaram IBP e 33% nos que tiveram tratamento cirúrgico). Isto também comprova a maior eficácia dos inibidores de bomba de prótons para o tratamento da DRGE em relação a bloqueadores H₂ (3). Yüksel e colaboradores (79) também mostraram benefício no tratamento medicamentoso utilizando lansoprazol, com melhora nos sintomas da asma pré e pós-tratamento, assim como redução do uso de broncodilatador, de corticosteroide sistêmico, do número de crises de asma e dos dias de hospitalização, sendo todos estes estatisticamente significativos.

Por outro lado, Stordal *et al.* (80) publicaram ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, que não demonstrou melhora nos sintomas relacionados à asma, na função pulmonar ou na diminuição do uso de β 2-agonistas após o tratamento com omeprazol ou com placebo. Da mesma maneira, uma revisão sistemática da Cochrane (81) não mostrou melhora consistente no que diz respeito à asma, mas seria benéfico para tosse relacionada à DRGE (82).

O uso de tratamento farmacológico modifica a característica da substância refluída, mas não diminui em si o número de refluxos, o que pode ser alcançado com

o tratamento cirúrgico. Rothenberg *et al.* (83) demonstraram melhora significativa nos sintomas respiratórios na maioria dos pacientes avaliados no período pós-operatório precoce de funduplicatura de Nissen, sendo documentada por melhora no VEF₁ e diminuição na dose de corticosteroide utilizado.

A grande variação nos resultados dos estudos referidos acima pode estar relacionada aos sintomas estudados, à metodologia utilizada, à posologia dos medicamentos e ao desenho do estudo, bem como ao seu tamanho amostral (4).

A associação entre sintomas pulmonares e a DRGE já foi bem documentada, apesar de ainda não estar estabelecido se o tratamento da DRGE melhoraria a função pulmonar e reduziria os sintomas da asma e se o manejo medicamentoso da asma desencadearia a DRGE ou, ainda, se o RGE provocaria os sintomas da asma. Além disso, persistem dúvidas levantadas pelos estudos relativas ao tratamento dos pacientes de asma com DRGE, se leva ou não à modificação da história natural ou do controle da asma, assim como se estes devem ou não ser tratados. Por outro lado, a DRGE tem prevalência aumentada na asma e sabe-se que, se não tratada, pode haver maior risco de complicações, como esôfago de Barrett e adenocarcinoma esofágico.

Isto tudo suscita alguns questionamentos: Quem são os pacientes com asma que estariam mais suscetíveis à DRGE? Será que existe alguma característica da doença do refluxo gastroesofágico que se relaciona à asma?

Estudos nesta área são importantes para se identificar a prevalência das duas doenças na população pediátrica e se tentar reconhecer algum fator que indicaria nestes pacientes a investigação por meio da monitorização do pH esofágico.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a presença de doença do refluxo gastroesofágico em crianças e adolescentes portadores de asma, por meio da pHmetria.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar o quadro epidemiológico e clínico das crianças asmáticas portadoras de refluxo gastroesofágico;
2. Verificar se a gravidade da asma tem relação com a presença de doença do refluxo gastroesofágico;
3. Verificar se há diferença na prevalência da DRGE em pacientes com asma atópica e não atópica;
4. Avaliar se existem sintomas preditivos para a presença de doença do refluxo gastroesofágico no paciente asmático;
5. Comparar a prevalência de doença do refluxo gastroesofágico diagnosticada por meio de questionários e da pHmetria nos pacientes investigados;
6. Avaliar o impacto da mudança do ponto de corte do IR para diagnóstico da DRGE na prevalência desta doença em pacientes asmáticos.

3 MÉTODOS

3.1 LOCAL

O estudo foi realizado no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), situado em Brasília, Distrito Federal, na região Centro-Oeste brasileira.

O HBDF é o serviço terciário de referência da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) para pacientes pediátricos, dispondo de ambulatórios de subespecialidades, entre elas Alergia e Gastroenterologia pediátricas. Trata-se de um serviço com fins assistenciais e de ensino, com programa de residência médica nas duas especialidades supracitadas.

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo é um trabalho analítico, transversal.

Os pacientes foram encaminhados a partir dos ambulatórios de Alergia e Imunologia pediátrica do HBDF para o ambulatório de Gastroenterologia pediátrica com objetivo de avaliar a presença da doença do refluxo gastroesofágico, segundo os critérios de inclusão e exclusão.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

1. Diagnóstico de asma persistente no momento da entrevista no ambulatório de Alergia pediátrica, conforme os critérios da GINA (15, 18);
2. Idade maior ou igual a cinco anos e menor que 18 anos;

3. Aceitar participar do estudo após o entendimento e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram:

1. Presença de neuropatias e outras pneumopatias crônicas, exceto a asma;
2. Malformações do trato digestório que induzem ao RGE;
3. Utilização de bloqueadores H₂ (BH₂), inibidores de bomba de prótons (IBP) ou pró-cinéticos;
4. Retirada da sonda de pHmetria antes de 18 horas de duração do exame;
5. Resultados de pHmetrias alteradas devido à presença de artefatos e dificuldades técnicas.

3.5 COLETA DE DADOS

Foram reunidas informações por meio de história clínica e exame físico realizados apenas pela pesquisadora. Nesta ocasião, era preenchido protocolo pré-determinado (APÊNDICE A). Nesta mesma consulta, foi realizada a medida do pico de fluxo expiratório e solicitados os seguintes exames: hemograma completo e imunoglobulina E, além de ser agendada a realização da pHmetria.

Os pacientes foram classificados pelos médicos assistentes, da equipe da Alergia pediátrica, segundo a gravidade e o controle da asma, baseando-se nos conceitos da GINA atualizados em 2009 (15, 18).

3.6 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os pacientes incluídos neste estudos foram avaliados quanto a sexo, idade, local de residência, peso de nascimento, estado nutricional e exposição ao tabaco.

Para análise estatística, os pacientes foram agrupados segundo a faixa etária (84) em:

- Infância (pré-escolares e escolares): 5 a 10 anos de idade, exclusive;
- Adolescência (pré-adolescentes e adolescentes): 10 a 18 anos.

A avaliação do estado nutricional foi realizada por meio do índice de massa corporal (IMC), calculado pelo peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. Considerou-se o paciente quanto ao estado nutricional como (85):

- Desnutrido: $IMC \leq$ ao percentil 5;
- Eutrófico: IMC entre os percentis 5 e 85;
- Sobrepeso: $IMC >$ que o percentil 85 e $<$ que 95;
- Obeso: $IMC \geq$ ao percentil 95.

Foi também obtido o escore Z para esta variável antropométrica, tendo como referência as curvas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (86). De maneira prática, o escore Z significa quantos DP o dado obtido está afastado de sua mediana de referência e é calculado pela diferença entre a medida da criança e a média esperada para idade e sexo, dividida pelo desvio padrão para idade e sexo. Os pacientes foram classificados conforme o escore Z como:

- Desnutrição: < -2 ;
- Sobrepeso: $+1 \geq$ escore Z $< +2$;
- Obesidade: escore Z $\geq +2$.

Baixo peso ao nascer foi referido quando o peso de nascimento do paciente era inferior a 2500 g (87).

Foi considerado tabagismo domiciliar o uso de cigarro por qualquer morador da casa da criança (8).

3.7 DADOS RELACIONADOS À ASMA

Para determinar o tempo de diagnóstico de asma, considerou-se a idade em que a criança teve a primeira crise de asma ou sibilância diagnosticada por médico, segundo informação do responsável; não necessariamente correspondendo ao tempo de acompanhamento da criança no centro de referência.

A presença de sintomas noturnos se referiu à ocorrência de tosse noturna ou despertares noturnos relacionados à tosse, pelo menos uma vez na semana anterior. Agrupou-se a frequência destes sintomas em menor ou igual a dois episódios por semana ou maior ou igual a três, a fim de separar os pacientes com asma controlada e parcialmente controlada daqueles com asma não controlada, respectivamente (18).

A medida de pico de fluxo foi realizada com medidor modelo Mini-Wright da Clement Clarke®, graduado em 30 a 400 litros por minuto (Figura 3). A medida registrada foi aquela obtida na melhor de três expirações forçadas, após estabelecimento de volume pulmonar máximo por meio de inspiração. Era solicitado que o paciente ficasse de pé, inspirasse ao máximo e soprasse o mais rápido e mais forte possível. O valor do pico de fluxo, assim obtido, foi classificado segundo o predito para a idade e altura (ANEXO B), considerando-se normal se maior que 80% do esperado (88).



Figura 3 – Medidor infantil de pico de fluxo expiratório, modelo Mini-Wright, da Clement Clarke®

Descreveu-se o tratamento das crises de asma, assim como os medicamentos utilizados na fase de manutenção. Foram comparados grupos com e sem diagnóstico da DRGE quanto ao uso de monoterapia com corticoide ou de

associações incluindo corticoides, β 2-agonista de ação prolongada e/ou antagonista de receptores de leucotrienos cisteínicos.

3.7.1 Atopia

Foi considerado como atópico o paciente com pelo menos um dos dois parâmetros (89):

- História familiar de asma (pais ou irmãos);
- Relato de outras doenças atópicas – rinite, sinusite ou conjuntivite alérgica, além de dermatite atópica.

Caso a criança não apresentasse um dos dois parâmetros acima, ainda era diagnosticada atopia se houvesse:

- Elevação na contagem de eosinófilos no leucograma acima de 4% e dos níveis séricos de IgE para idade (89).

Os pacientes eram encaminhados para coleta de sangue venoso periférico pela equipe do laboratório hospitalar ou pela pesquisadora. O volume da amostra era aproximadamente 5 ml, divididos em um frasco com EDTA, para realização de hemograma, e em outro sem EDTA, para dosagem de IgE, cujo resultado era comparado com os valores esperados para a idade (ANEXO B).

3.8 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os seguintes sinais e sintomas foram utilizados para avaliar se eram preditivos da DRGE em pacientes asmáticos: regurgitações ou vômitos; dor abdominal (incluindo dor epigástrica); ruminação; azia ou queimação; globus; hematêmese; disfagia; tosse noturna; irritabilidade e crescimento insuficiente. Além das manifestações clínicas, foi utilizado um questionário validado por Debley (42) para o diagnóstico da DRGE. Por meio deste método, foram consideradas portadoras de RGE patológico aquelas crianças que referiam sintoma de azia no

mês anterior ou que relatavam episódio ao menos semanal de regurgitação causando queimação na garganta ou gosto ruim. Foram determinados os valores preditivo positivo e negativo deste questionário em relação ao diagnóstico da DRGE, baseando-se nos achados da pHmetria.

3.9 pHMETRIA PROLONGADA

As pHmetrias foram realizadas no HBDF em caráter ambulatorial, por meio de agendamento prévio. Os pacientes eram orientados a comparecer ao hospital em jejum mínimo de seis horas, a fim de evitar náusea e vômitos durante a introdução do cateter, e de banho tomado, com roupas leves. Foi recomendado que os pacientes não suspendessem a utilização de suas medicações de manutenção para asma.

3.9.1 Equipamento

Para a monitorização do pH, foi utilizado aparelho de pHmetria SMP 2128 da Sigma Instrumentos®. As sondas de pHmetria apresentavam 2 canais com eletrodos de antimônio, com distância fixa de 15 cm entre cada um (Figura 4) e eletrodo de referência externa Esoprobe®, da Sigma Instrumentos®.

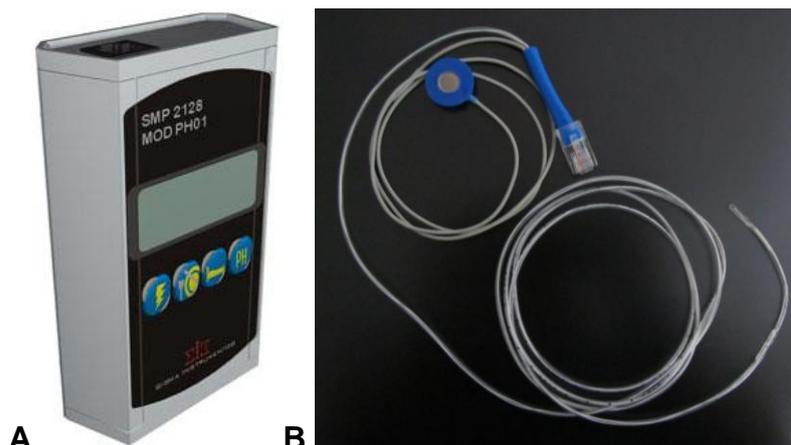


Figura 4 – Aparelho de pHmetria modelo SMP 2128 (Foto A) (90) e sonda para pHmetria com 2 canais e eletrodo de referência externa (Foto B), da Sigma Instrumentos®

Os aparelhos eram calibrados com o auxílio do *software* Esograph® e os eletrodos eram calibrados sistematicamente antes de cada exame, em temperatura ambiente, com soluções tampão de pH 7,01 e pH 1,07.

3.9.2 Técnica

Cada exame de pHmetria foi realizado segundo a padronização da ESPGHAN (91), com duração mínima de 18 horas.

Primeiramente, era fixado o eletrodo de referência externa na região interescapular após limpeza da pele, com gel eletrolítico, seguindo-se a introdução da sonda de pHmetria via nasal após utilização de anestésico tópico (gel de cloridrato de lidocaína a 2%).

A localização da extremidade distal (Figura 5) era calculada com a fórmula de Koda (92, 93): Posição do eletrodo (cm) = 4,887 + (0,196 x altura), e confirmada pela mudança do pH ao alcançar meio intragástrico e por sua visualização em radiografia de tórax, devendo sua ponta permanecer entre as bordas superior e inferior da terceira vértebra acima do diafragma.

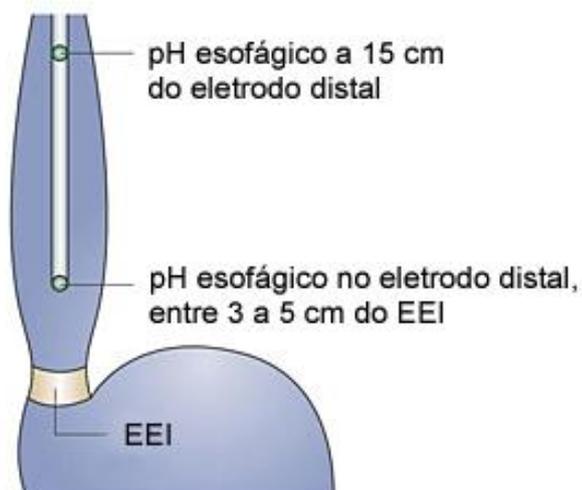


Figura 5 – Localização dos eletrodos da sonda de pHmetria
EEI: Esfíncter esofágico inferior
Adaptado de Tutuian (51)

Os eletrodos – intraesofágicos e de referência externa – eram conectados ao aparelho de registro, este permanecendo dentro de uma bolsa de tecido pendurada junto à criança. A sonda era fixada na pele da face, assim como o eletrodo externo em dorso, com filme transparente Tegaderm® ou com Micropore®.

Era fornecido diário para os responsáveis a fim de registrar os horários das refeições, dos períodos de decúbito e de qualquer sintoma apresentado durante a realização do exame (APÊNDICE C). No dia seguinte, eram realizadas conferência do diário, retirada da sonda e transferência dos dados do aparelho e dos eventos registrados no diário para o computador, a fim de serem analisados com o auxílio do *software* Esograph®. As sondas eram lavadas com água e sabão, seguindo-se desinfecção com glutaraldeído a 2% por 30 minutos, conforme orientação do fabricante e segundo normatização da ANVISA (94). Apesar de a duração média de cada sonda ser de oito exames, conforme informação do fabricante, foram realizados no máximo seis exames por sonda.

3.9.3 Definições

O episódio de RGE ácido foi definido como a redução do pH abaixo de 4 por um período mínimo de 15 segundos, terminando com o retorno do pH a este ponto de corte. O registro de pH era realizado a cada 6 segundos. Se o pH voltasse para um ponto abaixo do referido limiar em menos de 30 segundos após o episódio anterior, considerava-se este episódio como continuação do anterior.

Para o diagnóstico da DRGE, foi utilizado o índice de refluxo (IR), ou seja, um tempo de pH inferior a 4 durante pelo menos 7% do total do exame, segundo o consenso da ESPGHAN/ NASPGHAN (3).

Outros parâmetros foram registrados na pHmetria prolongada, considerando-se alterados os seguintes valores:

- Pontuação de DeMeester maior ou igual a 14,72 (49, 50, 54);
- Índice de refluxo em decúbito maior que 3,5% (54, 56);
- Índice de refluxo em ortostatismo maior que 8,2% (54, 56);
- Índice de sintomas maior que 50% (50, 59);
- Índice de sensibilidade de sintomas maior que 10% (50, 59);
- Número de episódios de RGE com duração superior a 5 minutos maior ou igual a 3 (49, 54);
- Índice de refluxo no canal proximal maior que 1,1%; IR em decúbito em canal proximal maior que 0,6% e em ortostatismo de 1,7% (57, 95, 96).

Os pacientes foram classificados em dois grupos, segundo a positividade de parâmetros diagnósticos da DRGE no eletrodo distal e/ou no proximal. Foi considerado positivo no eletrodo distal o paciente que apresentava IR maior ou igual a 7% e, no eletrodo proximal, aquele que tinha IR maior que 1,1%, assim como IR positivo em decúbito ou em posição ereta. Os grupos foram assim determinados:

- Grupo 1: positivo no eletrodo distal e no proximal;
- Grupo 2: positivo no eletrodo distal e negativo no proximal.

3.10 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

As informações dos pacientes foram coletadas a partir da aplicação de protocolo pré-estabelecido (APÊNDICE A) e inseridas em uma planilha do programa Microsoft Excel®. Posteriormente os dados foram transferidos para o *software* SPSS® (Pacote Estatístico para Ciências Sociais, do inglês *Statistical Package for the Social Sciences*), versão 18, no qual foram realizadas as análises estatísticas.

Para todas as variáveis, foram construídos tabelas e gráficos na avaliação descritiva dos dados. Posteriormente, foram realizadas análises de correlações e associações, de acordo com o tipo de variável. As correlações entre variáveis contínuas (quantitativas) foram verificadas por meio do Coeficiente de Correlação Linear de Pearson, enquanto a associação entre variáveis categóricas (qualitativas) foi identificada a partir da aplicação da medida de qui-quadrado. A relação entre variáveis contínuas e categóricas foi investigada a partir da comparação entre médias em cada grupo de interesse, aplicando-se a Análise de Variância (ANOVA, do inglês *Analysis of variance*), determinada pelo teste F de Snedecor, juntamente com o p-valor associado à medida.

Para todos os testes, utilizou-se significância estatística de 5%, ou seja, os resultados de p-valor inferiores a 0,05 denotaram significância entre as variáveis estudadas.

3.11 QUESTÕES ÉTICAS

Os pacientes foram incluídos neste estudo com a autorização espontânea dos responsáveis legais, após leitura e concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

Esta pesquisa é consoante com a Resolução CNS 196/96 (97) e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF, conforme o parecer 319/2009 (ANEXO A).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra inicial foi composta por 60 pacientes encaminhados ao ambulatório de Gastroenterologia pediátrica, portadores de asma persistente, com idade maior ou igual a 5 anos, que não apresentavam malformação do trato gastrointestinal, outras afecções pulmonares crônicas ou neurológicas, ou uso de BH2 ou IBP ou pró-cinéticos. Destes, 14 pacientes não compareceram para a realização do exame e não quiseram remarcar-lo. Dois pacientes não toleraram o exame, solicitando a retirada da sonda em até 2 horas após sua passagem. Quatro pacientes foram excluídos do estudo por apresentarem tempo de exame menor que 18 horas, por desconectar a sonda do aparelho ou por exclusão no traçado da pHmetria de períodos em que pode ter havido mau contato do eletrodo de referência externa. Por fim, 40 crianças foram incluídas no estudo (Figura 6).

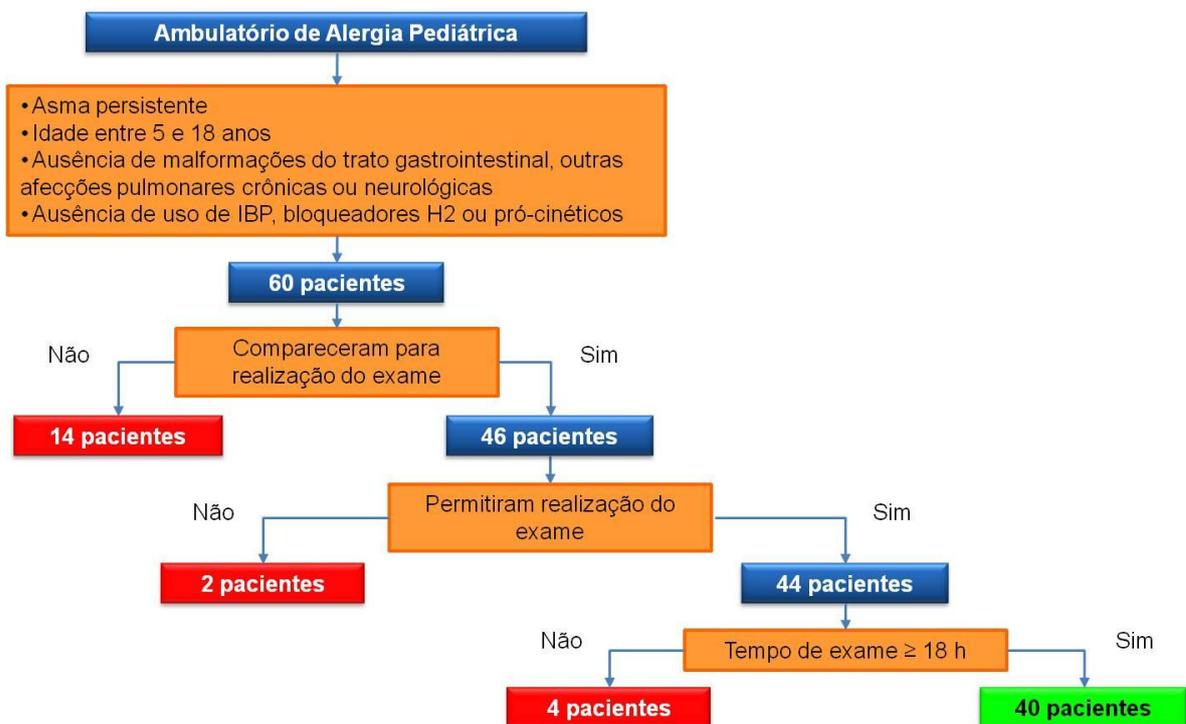


Figura 6 – Fluxograma de seleção dos pacientes
IBP: inibidor de bomba de prótons

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes residiam em Brasília, Distrito Federal, com exceção de 5 crianças (12,5%), que residiam em Goiás.

A idade dos pacientes variou de 60 meses (5 anos) até 210 meses (17 anos e 6 meses) com média de 114,75 meses, e DP de 37,39 meses. A distribuição por grupo etário apresentou predomínio de pré-escolares e escolares, com 23 pacientes (57,5%), seguido de adolescentes (42,5%). Dos 40 pacientes, 27 eram do sexo masculino (67,5%) e 13 do sexo feminino (32,5%).

As crianças foram avaliadas quanto ao estado nutricional (Tabela 1) e classificadas segundo o percentil do IMC e o escore Z. Dez pacientes (25,0%) apresentavam sobrepeso ou obesidade, conforme o percentil do IMC (Figura 7), percentual que se elevou para 35% quando considerado o escore Z (Figura 8). Em relação ao peso de nascimento, havia variação de 2005 g a 3980 g, com mediana de 3050g (DP 0,47). Apenas 10% (4 pacientes) apresentavam baixo peso ao nascer.

Tabela 1 – Características dos pacientes asmáticos

Dados antropométricos	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão
Idade (meses)	60	210	113	114,75	37,39
Peso atual (kg)	13	59,8	32,1	32,38	10,84
Estatura (cm)	90	169,5	131,25	133,65	19,09
IMC	12,84	24,35	17,44	17,81	2,77
Escore Z	-3,68	2,26	0,455	0,15	1,39

IMC: Índice de massa corporal

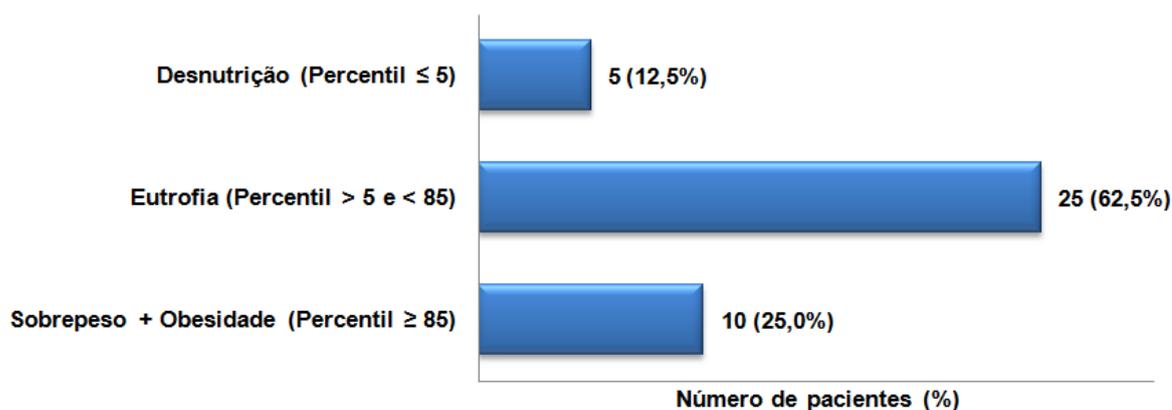


Figura 7 – Classificação dos pacientes segundo o IMC

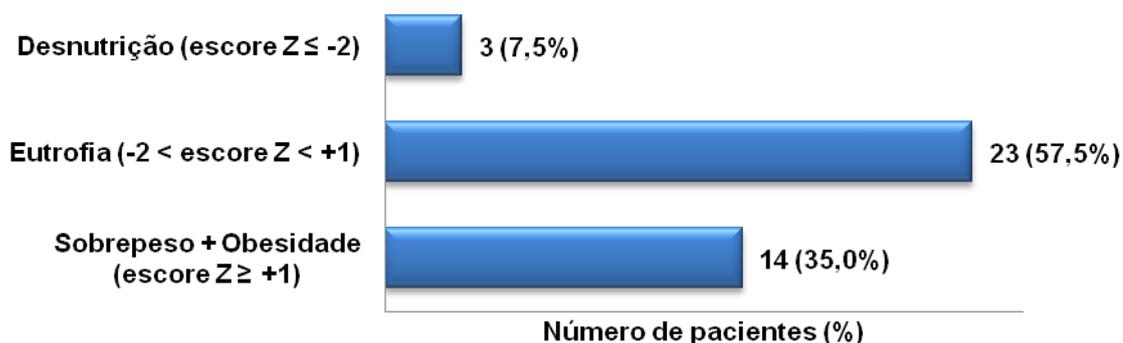


Figura 8 – Classificação dos pacientes segundo o escore Z

O tabagismo domiciliar estava presente em 9 casos (22,5%), sendo que quem fumava era a mãe da criança em 3 casos (7,5%), conforme exposto na Tabela 2. Nenhum paciente era tabagista ativo.

Tabela 2 – Avaliação quanto ao tabagismo passivo intradomiciliar

Tabagismo		Número de pacientes	Percentual (%)
Tabagismo materno	Não	37	92,5
	Sim	3	7,5
Tabagismo no domicílio	Não	31	77,5
	Sim	9	22,5
Total		40	100,0

4.3 DADOS RELACIONADOS À ASMA

Os pacientes apresentavam diagnóstico de asma em média há 6 anos e 10 meses (DP \pm 40,92 meses) e foram classificados segundo a gravidade da doença (Figura 9) em asma leve (12 pacientes), moderada (25 pacientes) e grave (3 pacientes).

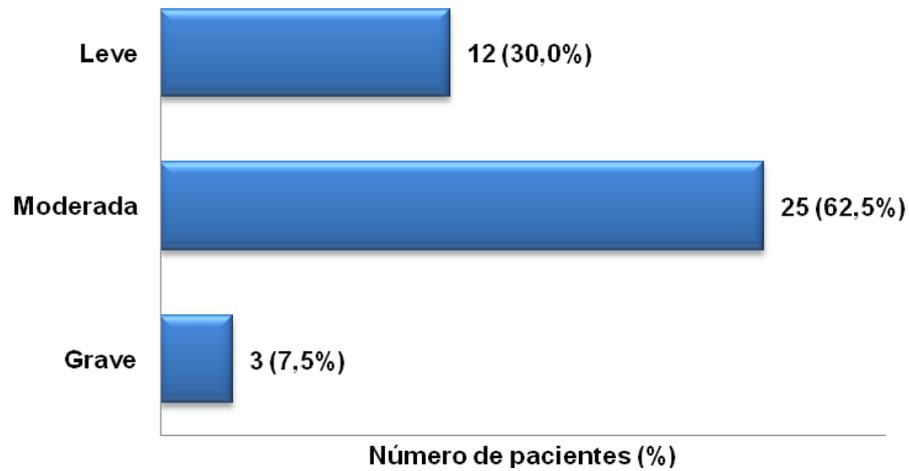


Figura 9 – Classificação dos pacientes quanto à gravidade da asma

Em relação ao controle da doença, 65,0% dos indivíduos eram parcialmente controlados e 12,5% não controlados, conforme mostra a Figura 10. O PFE encontrava-se normal, ou seja, maior ou igual a 80% do previsto, em 29 pacientes (72,5%) e alterado em 11 (27,5%), sendo que apenas 3 destas crianças com PFE alterado tinham esta medida menor que 60% do predito.

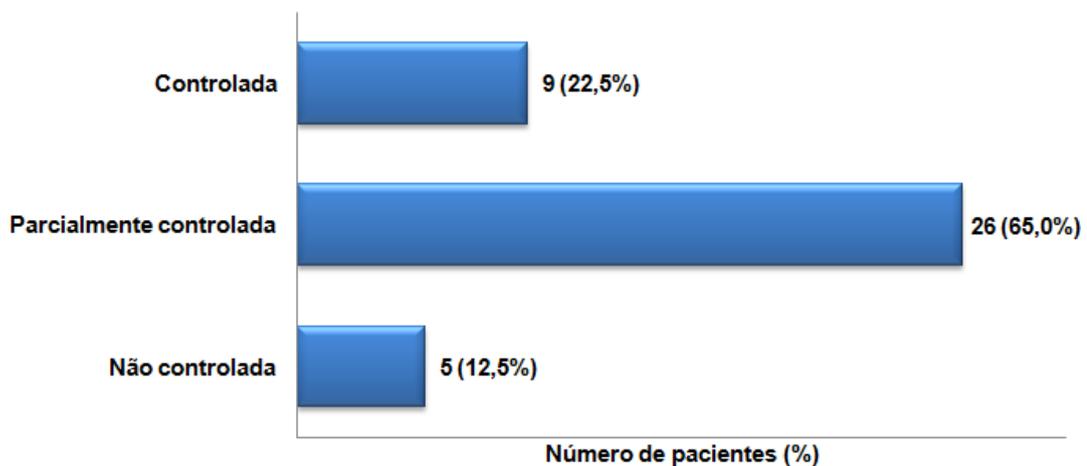


Figura 10 – Classificação dos pacientes quanto ao controle da asma

Os sintomas noturnos (Figura 11) estavam presentes em 60,0% dos pacientes, sendo maior ou igual a três vezes por semana em 16 crianças (40,0%).

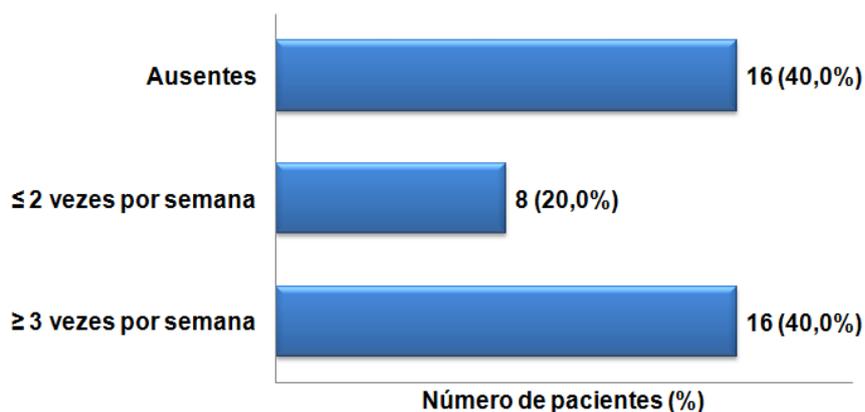


Figura 11 – Frequência de sintomas noturnos

Em relação ao tratamento medicamentoso, todos os pacientes utilizavam corticosteroide associado a β 2-agonista de curta duração na vigência de exacerbação dos sintomas. Nove pacientes (22,5%) não faziam uso de tratamento de manutenção para controle de sintomas ou prevenção de crises. Os medicamentos utilizados pelos demais pacientes encontram-se no APÊNDICE D. Destaca-se o uso de corticoterapia inalatória em 28 pacientes (70,0%), beta-agonista de ação prolongada em 11 (27,5%) e antileucotrieno em 7 casos (17,5%).

4.3.1 Atopia

A atopia estava presente em 92,5% das crianças ou adolescentes. Estes 37 pacientes apresentavam alguma doença atópica, sendo a rinite alérgica a mais prevalente. A história familiar era positiva em 19 pacientes (47,5%). Três pacientes (7,5%) não apresentavam história familiar ou relato de outra doença atópica, nem possuíam eosinofilia ou aumento de IgE.

4.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas mais frequentes foram a tosse noturna, em 57,5% dos pacientes, e a dor abdominal, em 52,5%, conforme demonstrado na Figura 12. Nenhum paciente relatou ter disfagia ou hematêmese e 6 indivíduos (15,0%) negaram ter qualquer um dos sintomas investigados.

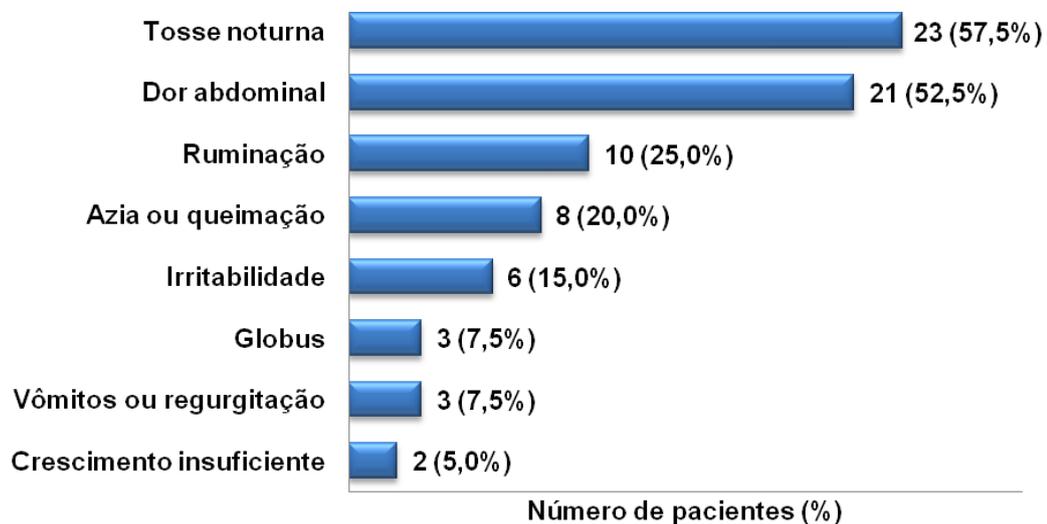


Figura 12 – Frequência dos sintomas relatados pelos pacientes

4.5 DIAGNÓTICO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO – ANÁLISE ESTATÍSTICA

O índice de refluxo variou de 0,02 a 30,14%, com mediana de 4,34%. Dezesesseis pacientes apresentaram IR maior ou igual a 7%, ou seja, foi diagnosticada DRGE pela pHmetria em 40% da população estudada. Considerando-se apenas os pacientes positivos (n=16), o IR variou de 7,17 a 30,14%, sendo a mediana de 10,97%.

Houve predomínio da DRGE nos pacientes do sexo masculino em comparação com o feminino, porém sem significância estatística. A distribuição da DRGE por grupo etário foi semelhante, conforme demonstra a Tabela 3. Em relação ao estado nutricional, a maioria dos pacientes apresentava IMC adequado para idade (Tabela 3), tanto se considerada a distribuição por percentis como o escore Z, sem diferença significativa.

Tabela 3 – Distribuição da DRGE segundo gênero, grupo etário e IMC

		DRGE		Total	Qui- quadrado p-valor	OR IC95% p-valor
		Sim	Não			
Sexo	Feminino	5	8	13	$\chi^2 = 0,019$ $p = 0,890$	OR = 0,909 IC95% = 0,234 a 3,527 $p = 0,890$
	Masculino	11	16	27		
	Total	16	24	40		
Grupo etário	Infância	8	15	23	$\chi^2 = 0,614$ $p = 0,433$	OR = 0,600 IC95% = 0,167 a 2,162 $p = 0,435$
	Adolescência	8	9	17		
	Total	16	24	40		
IMC (percentis)	< 85%	12	18	30	$\chi^2 = 0,001$ $p = 1,000$	OR = 1,000 IC95% = 0,232 a 4,310 $p = 1,000$
	≥ 85%	4	6	10		
	Total	16	24	40		
Escore Z	< +1	10	16	26	$\chi^2 = 0,073$ $p = 0,787$	OR = 0,833 IC95% = 0,222 a 3,122 $p = 0,789$
	≥ +1	6	8	14		
	Total	16	24	40		

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; IMC: Índice de Massa Corporal
OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança 95%

4.5.1 DRGE e dados relacionados à asma

A doença do refluxo gastroesofágico foi mais prevalente nos pacientes com asma moderada ou grave, correspondendo a 75% das crianças com DRGE. No entanto, não foi demonstrada diferença significativa entre os grupos (crianças com asma leve versus crianças com asma moderada ou grave). A avaliação do nível de controle da asma seguiu o mesmo padrão, segundo mostra a Tabela 4.

Tabela 4 – Distribuição da DRGE segundo a gravidade e o controle da asma

Classificação da Asma		DRGE		Total	Qui- quadrado p-valor	OR IC95% p-valor
		Sim	Não			
Gravidade	Leve	4	8	12	$\chi^2 = 0,317$ $p = 0,573$	OR = 0,667 IC95% = 0,162 a 2,743 p-valor = 0,574
	Moderada ou grave	12	16	28		
	Total	16	24	40		
Nível de Controle	Controlada	4	5	9	$\chi^2 = 0,096$ $p = 0,757$	OR = 1,267 IC95% = 0,283 a 5,679 p-valor = 0,757
	Parcialmente ou não controlada	12	19	31		
	Total	16	24	40		

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança 95%

Tosse noturna estava presentes em 24 pacientes (60,0%), mas apenas 9 (22,5%) apresentavam DRGE. Destas 9 crianças, 6 (66,7%) apresentavam este sintoma numa frequência de 3 ou mais vezes por semana (Tabelas 5 e 6, respectivamente). Não houve significância estatística para a presença da DRGE na comparação entre os grupos com e sem tosse noturna e em relação à sua frequência semanal.

Tabela 5 – Distribuição da DRGE em relação à presença de tosse noturna

		DRGE		Total	Qui- quadrado p-valor	OR IC95% p-valor
		Sim	Não			
Tosse noturna	Sim	9	15	24	$\chi^2 = 0,156$ $p = 0,693$	OR = 0,771 IC95% = 0,213 a 2,796 p = 0,693
	Não	7	9	16		
	Total	16	24	40		

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança 95%

Tabela 6 – Distribuição da DRGE em relação à frequência semanal de sintomas noturnos

Frequência semanal dos sintomas noturnos		DRGE		Total	Qui- quadrado p-valor	OR IC95% p-valor
		Sim	Não			
Frequência semanal dos sintomas noturnos	≤ 2 vezes	3	5	8	$\chi^2 = 0,001$ $p = 0,999$	OR = 1,001 IC95% = 0,173 a 5,772 p = 0,999
	≥ 3 vezes	6	10	16		
	Total	9	15	24		

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança 95%

Observou-se ainda que o tipo de tratamento de manutenção utilizado para asma (corticoide inalatório, beta-agonista de ação prolongada e antileucotrieno) não teve relação com a presença da DRGE (Tabela 7).

Tabela 7 – Avaliação do tratamento de manutenção da asma e presença da doença do refluxo gastroesofágico

Tratamento de manutenção	DRGE		Total	p-valor
	Sim	Não		
Corticosteroide inalatório	Sim	7	9	0,848
	Sim, em associação	4	8	
	Não	5	7	
Beta-agonista de ação prolongada	Sim	5	6	0,665
	Não	11	18	
Antileucotrieno	Sim	2	5	0,497
	Não	14	19	
Total		16	24	40

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; 4OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança 95%

4.5.2 DRGE e atopia

Três pacientes (7,5% do total) não apresentavam atopia, porém apenas um destes apresentava DRGE. A comparação entre os grupos com e sem história familiar de asma e com e sem atopia não demonstrou significância estatística para a presença da DRGE (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes quanto à história familiar de asma e à presença de atopia

		DRGE		Total	Qui-quadrado p-valor	OR IC95% p-valor
		Sim	Não			
História familiar de asma	Sim	8	11	19	$\chi^2 = 0,067$ p = 0,796	OR = 1,182 IC95% = 0,333 a 4,195 p-valor = 0,796
	Não	8	13	21		
	Total	16	24	40		
Atopia	Sim	15	22	37	$\chi^2 = 0,060$ p = 0,806	OR = 1,364 IC95% = 0,113 a 16,423 p-valor = 0,807
	Não	1	2	3		
	Total	16	24	40		

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança 95%

4.5.3 DRGE e manifestações clínicas

Em relação ao quadro clínico, tanto as manifestações digestivas quanto extradigestivas da DRGE não foram preditoras de presença da DRGE nos pacientes avaliados (Tabela 9). Apenas 6 pacientes (15,0%) referiram não apresentar nenhum dos sintomas questionados, sendo que dois destes (5,0%) tinham DRGE. Não houve diferença estatística entre os pacientes sem sintomas e com sintomas.

Tabela 9 – Análise estatística da relação entre as manifestações clínicas e doença do refluxo gastroesofágico

Manifestações clínicas		DRGE		Total	Qui-quadrado p-valor	OR IC95% p-valor
		Sim	Não			
Assintomática	Sim	2	4	6	$\chi^2 = ,131$ $p = 0,718$	OR = 0,714 IC95% = 0,115 a 4,451 $p = 0,719$
	Não	14	20	34		
Tosse noturna	Sim	8	15	23	$\chi^2 = 0,614$ $p = 0,443$	OR = 0,600 IC95% = 0,167 a 2,162 $p = 0,435$
	Não	8	9	17		
Dor abdominal (incluindo dor epigástrica)	Sim	11	10	21	$\chi^2 = 2,824$ $p = 0,093$	OR = 3,080 IC95% = 0,812 a 11,677 $p = 0,098$
	Não	5	14	19		
Ruminação	Sim	3	7	10	$\chi^2 = 0,556$ $p = 0,456$	OR = 0,560 IC95% = 0,121 a 2,597 $p = 0,459$
	Não	13	17	30		
Azia ou queimação	Sim	5	3	8	$\chi^2 = 2,109$ $p = 0,146$	OR = 3,182 IC95% = 0,638 a 15,863 $p = 0,158$
	Não	11	21	32		
Irritabilidade	Sim	2	4	6	$\chi^2 = ,131$ $p = 0,718$	OR = 0,714 IC95% = 0,115 a 4,451 $p = 0,719$
	Não	14	20	34		
Globus	Sim	2	1	3	$\chi^2 = 0,916$ $p = 0,327$	OR = 3,286 IC95% = 0,272 a 39,658 $p = 0,349$
	Não	14	23	37		
Vômitos e/ou Regurgitações	Sim	2	1	3	$\chi^2 = 0,961$ $p = 0,327$	OR = 3,286 IC95% = 0,272 a 39,658 $p = 0,349$
	Não	14	23	37		
Total		16	24	40		

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança 95%

4.6 PARÂMETROS DA pHMETRIA

Dezesseis pacientes (40,0%) apresentaram diagnóstico da DRGE pela pHmetria. Os parâmetros avaliados na monitorização do pH esofágico são mostrados na Tabela 10 e no Apêndice E.

Tabela 10 – Resultados das pHmetrias dos pacientes com DRGE

Parâmetros avaliados	Média (Desvio padrão)
IR	12,79 (5,72)
Número de episódios de refluxo gastroesofágico	133,25 (72,19)
Número de episódios de RGE com duração > 5 minutos	4,81 (2,77)
Número de episódios de RGE com duração > 5 minutos em decúbito	2,63 (2,75)

IR: Índice de refluxo; RGE: refluxo gastroesofágico

Doze pacientes (75,0%) dentre os dezesseis com diagnóstico da DRGE apresentaram índice de refluxo positivo para a postura ereta e onze (68,75%) apresentaram o índice de refluxo positivo em decúbito (Tabela 11). Dentre os pacientes sem DRGE, apenas um tinha positividade no IR em decúbito e outro no IR em ortostatismo. Ambos tinham IR maior que 5% e menor que 7%. Se avaliados estes resultados em conjunto, 9 crianças apresentavam RGE em ambas posições e foram considerados portadores de RGE biposicional.

Tabela 11 – Resultado das pHmetrias quanto ao índice de refluxo e postura

	Número de pacientes	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	IC95%	
							LI	LS
IR em ortostatismo	12	8,55	19,94	12,54	13,43	4,09	10,83	16,03
IR em decúbito	11	5,7	86,67	15,55	21,95	22,67	6,72	37,18

IR: Índice de refluxo; IC95%: Intervalo de confiança 95%; LI: Limite inferior; LS; Limite superior

Apenas 14 pacientes (35,0%) referiram algum sintoma durante o exame, sendo a tosse a manifestação mais frequente. Foram calculados o índice de sintomas (IS) e o índice de sensibilidade dos sintomas (ISS) e não houve diferença

entre as médias dos dois índices quando comparados os pacientes com e sem DRGE (Tabela 12). Nenhum paciente com DRGE apresentou ISS positivo (> 10%) e apenas um paciente apresentou IS maior que 50% (IS de 66,7%).

Tabela 12 – Média dos índices utilizados para correlação entre sintomas e ocorrência de refluxo gastroesofágico

	DRGE	Nº de pacientes	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	IC95%	p-valor
Índice de sensibilidade de sintomas	Sim	6	0	3,3	1,04	1,32	0,00-2,42	0,89
	Não	8	0	5,06	1,16	1,89	0,00-2,74	
	Total	14	0	5,06	1,11	1,61	0,00-2,04	
Índice de sintomas	Sim	6	0	37,5	16,01	17,92	0,00-34,81	0,85
	Não	8	0	66,66	13,75	24,33	0,00-34,09	
	Total	14	0	66,66	14,72	21,06	2,56-26,87	

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; IC95%: Intervalo de Confiança 95%

Os pacientes foram ainda classificados segundo a positividade no canal distal e/ou proximal. Dentre os pacientes com DRGE pela pHmetria, 50% apresentavam RGE distal e proximal (grupo 1) e 50% apenas no eletrodo distal (grupo 2). A comparação entre as médias dos índices avaliados pela pHmetria nos grupos 1 e 2 encontra-se na Tabela 13.

Tabela 13 – Comparação entre as médias dos índices nos pacientes com refluxo em esôfago distal e proximal

	Grupo 1*	Grupo 2**	p-valor
Idade (meses)	128,00 (DP 53,07)	107,25 (DP 40,47)	p = 0,394
IMC	17,85 (DP 2,88)	19,67 (DP 2,87)	p = 0,227
IR	12,78 (DP 3,96)	12,80 (DP 7,37)	p = 0,994
IR em decúbito	13,38 (DP 11,17)	17,34 (DP 28,63)	p = 0,721
IR em ortostatismo	13,09 (DP 5,02)	9,52 (DP 5,37)	p = 0,192
Número de episódios de RGE	161,25 (DP 92,75)	114,14 (DP 32,16)	p = 0,225
Episódios > 5 minutos	5,13 (DP 2,85)	5,00 (DP 2,89)	p = 0,934
Total (Nº pacientes)	8	8	

*Grupo 1 – positivo no eletrodo distal e proximal

**Grupo 2 – positivo no eletrodo distal e negativo no eletrodo proximal

IMC: Índice de massa corporal; IR: Índice de Refluxo; RGE: refluxo gastroesofágico; DP: desvio padrão; Nº: número

Seis indivíduos (15,0%) apresentaram refluxo gastroesofágico em níveis patológicos no eletrodo proximal, não ocorrendo o mesmo no eletrodo distal. A Figura 13 ilustra o registro da pHmetria de uma destas crianças.

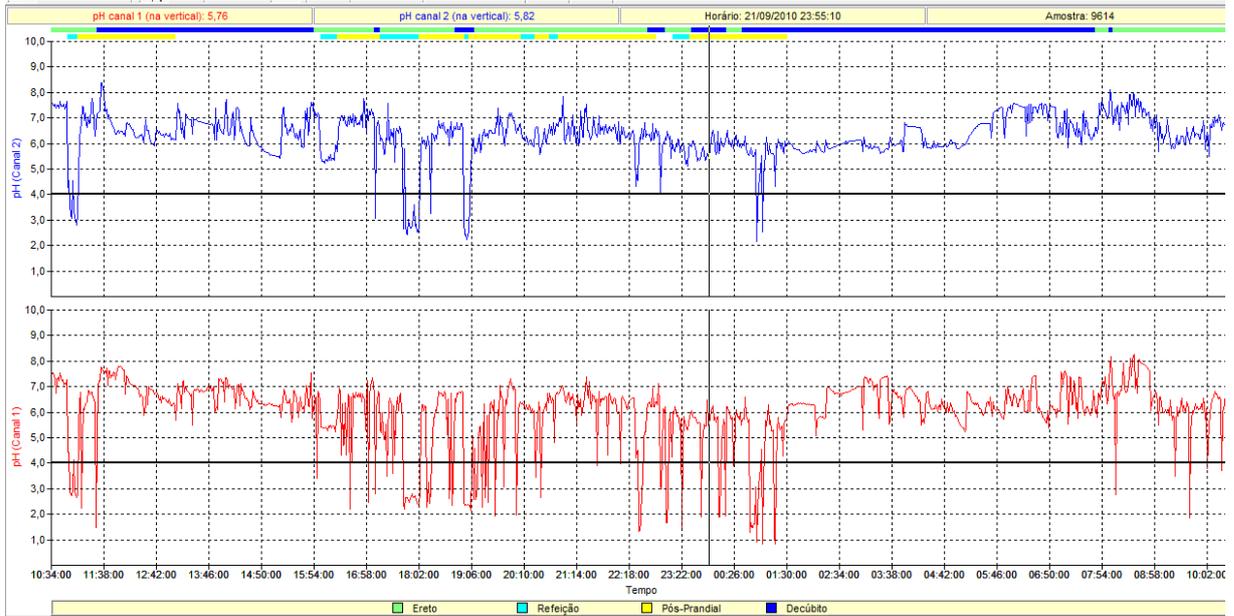


Figura 13 – Traçado de pHmetria demonstrando a presença de refluxo gastroesofágico em eletrodo proximal (linha azul) e não em eletrodo distal (linha vermelha)
 IR 4,99; número de episódios de refluxo: 65; 2 episódios com mais de 5 minutos e IR no eletrodo proximal de 1,48

Foi também avaliado pelo traçado o número de episódios de RGE detectados pelo eletrodo proximal (Figura 14), excluindo-se aqueles que ocorreram próximos à refeição. A média destes episódios foi 5,19 (DP 6,48) nos pacientes com DRGE e de 1,04 (DP 1,78) naqueles sem DRGE, com diferença estatisticamente significativa entre as médias ($p = 0,005$).

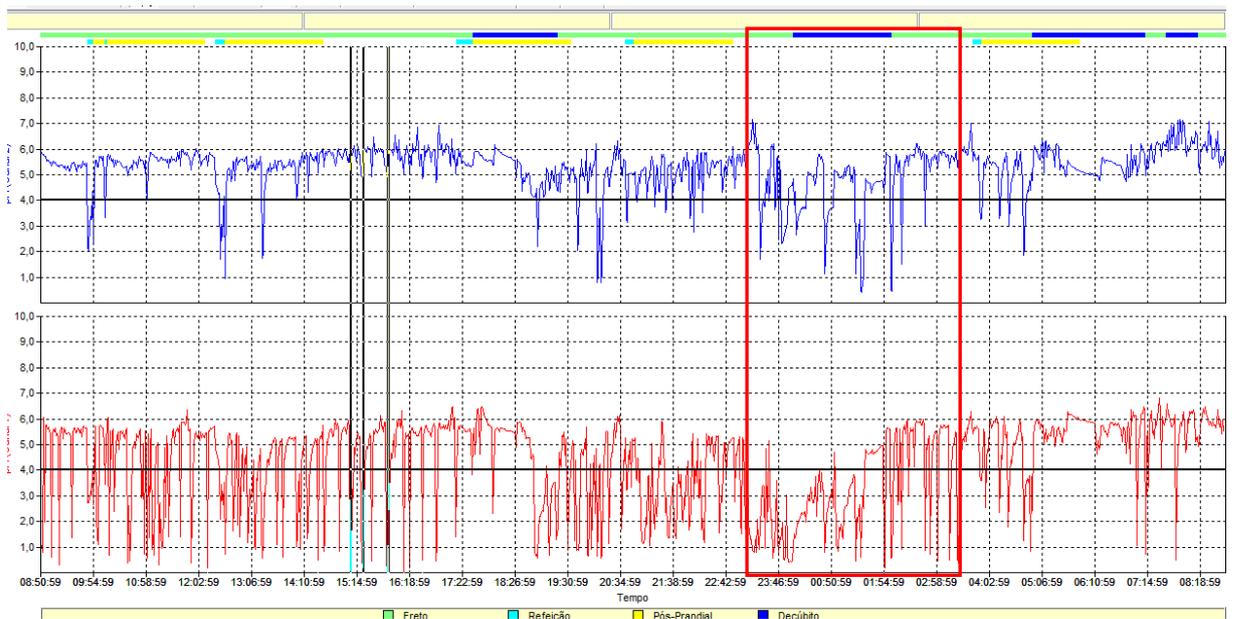


Figura 14 – Traçado de pHmetria demonstrando a presença de refluxo gastroesofágico em eletrodo distal (linha vermelha) e proximal (linha azul)

4.7 DIAGNÓSTICO DA DRGE POR DIVERSOS PARÂMETROS

Utilizando-se o questionário para o diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico, 9 crianças (22,5% da amostra) apresentavam DRGE, sendo que 3 destes pacientes (33,3% dos 9) não tiveram pHmetria positiva (Tabela 14). Logo, o questionário apresentou valor preditivo positivo de 66,7% e valor preditivo negativo de 67,7%.

Tabela 14 – Associação do diagnóstico da DRGE por questionário e por pHmetria

		DRGE por pHmetria		Total	Qui-quadrado p-valor	OR IC95% p-valor
		Sim	Não			
DRGE por Questionário	Sim	6	3	9	$\chi^2 = 3,441$ $p = 0,064$	OR = 4,200 IC95% = 0,867 a 20,335 $p = 0,075$
	Não	10	21	31		
	Total	16	24	40		

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança 95%

Três pacientes (7,5%) que não tiveram diagnóstico da DRGE ($IR \geq 7\%$) o teriam caso fosse utilizado o critério para diagnóstico da DRGE de IR maior ou igual a 5%. Isto aumentaria a prevalência da DRGE para 47,5% nos pacientes asmáticos desta amostra. Se considerada a pontuação de DeMeester, que variou de 0,02 a 116,8 (mediana de 14,41), 20 pacientes (50,0%) apresentavam DRGE (Tabela 15).

Tabela 15 – Prevalência da doença do refluxo gastroesofágico nos pacientes asmáticos por diferentes parâmetros

Classificação	Prevalência (n/N)	Prevalência (%)
Índice de Refluxo $\geq 7\%$	16/40	40,0%
Índice de Refluxo $\geq 5\%$	19/40	47,5%
DeMeester	20/40	50,0%

n: número de pacientes com DRGE; N: número total de pacientes na amostra

Considerando-se somente os pacientes com positividade para DRGE pela pontuação de DeMeester ($> 14,72$) e caracterizados em 2 grupos de pacientes – aqueles com DRGE segundo a classificação de $IR \geq 5\%$ e outro com a recomendação atual da ESPGHAN/ NASPGHAN ($IR \geq 7\%$) (Tabela 16), não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre as médias da pontuação de DeMeester nos grupos positivo e negativo e a classificação antiga. Para a classificação atual ($IR \geq 7\%$), houve diferença significativa entre as médias. Além disso, as classificações de DeMeester e IR mostraram-se fortemente correlatas, tanto com $IR \geq 7\%$ conforme verificado na Figura 15 (coeficiente de Pearson = 0,980, p-valor $< 0,001$), como com $IR \geq 5\%$ (coeficiente de Pearson = 0,988, p-valor $< 0,001$).

Tabela 16 – Comparação entre as classificações de DeMeester e Índice de refluxo

	Nº pacientes	Pontuação de DeMeester						p-valor
		Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	IC95%		
						LI	LS	
$IR \geq 5\%$	18	15,01	116,8	43,66	24,84	31,31	56,01	0,147
$IR < 5\%$	2	14,94	17,86	16,40	2,06	0,01	34,95	
Total	20	14,94	116,8	40,93	24,95	29,26	52,61	
$IR \geq 7\%$	16	23,22	116,8	46,65	24,71	33,48	59,82	0,037**
$IR < 7\%$	4	14,94	24,51	18,08	4,50	10,92	25,24	
Total	20	14,94	116,8	40,93	24,95	29,26	52,61	

IR: Índice de refluxo; IC95%: Intervalo de Confiança 95%; LI: Limite Inferior; LS: Limite Superior

** Diferença entre médias é estatisticamente significativa a 5%

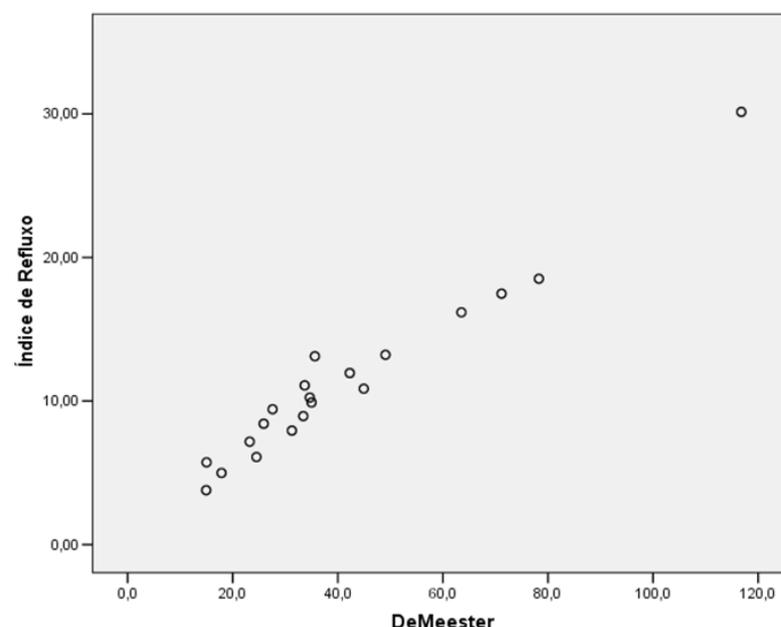


Figura 15 – Correlação entre o parâmetro de DeMeester e o $IR \geq 7\%$

Por último, foram analisados os 3 pacientes (7,5%) que seriam positivos para DRGE pela classificação antiga e deixaram de ser pela atual. Os 3 pacientes eram do sexo masculino, com média de idade de 11 anos (DP 7,78), dois deles com IMC maior que o percentil 85 e um eutrófico. A Tabela 17 mostra as características destes pacientes e, a Tabela 18, os valores dos índices de cada pHmetria.

Tabela 17 – Características dos pacientes com IR maior ou igual a 5% e menor que 7%

Paciente	Idade	IMC (escore Z)	Classificação da asma	Controle	Atopia
1	123	1,43	Leve	Sim	Sim
2	142	0,45	Moderada	Não	Sim
3	131	1,41	Moderada	Não	Não

IMC: Índice de massa corporal

Tabela 18 – Resultado das pHmetrias dos pacientes com IR maior ou igual a 5% e menor que 7%

Pct.	IR (%)	DeMeester	Número de episódios de RGE	IR (%) decúbito	IR (%) ereto	Número de episódios > 5 minutos	ISS	IS	IR no canal proximal
1	5,73	15,01	19	2,82	8,27	1	NR	NR	0,02
2	6,1	24,51	75	5,31	6,86	2	1,33	10	0,91
3	5,4	13,88	79	0,82	6,42	0	5,06	33,33	1,97

Pct.: Paciente; IR: índice de refluxo; RGE: refluxo gastroesofágico; ISS: índice de sensibilidade de sintomas; IS: índice de sintomas

5 DISCUSSÃO

5.1 O ESTUDO

A associação entre asma e doença do refluxo gastroesofágico é estudada há mais de dois séculos e permanece incerto o modo como estas duas doenças interagem. Ambas as condições são altamente prevalentes na população pediátrica e fazem com que haja um aumento na procura aos serviços médicos e um maior uso de medicamentos por períodos prolongados, além de interferirem na qualidade de vida das crianças por elas acometidas.

Para investigar essa interação, foi realizado um estudo utilizando a pHmetria para o diagnóstico da DRGE em pacientes pediátricos portadores de asma. Apesar de invasivo, este é o melhor método para avaliar a presença de ácido no esôfago e permite quantificar a incidência e a duração dos episódios de RGE. Além disso, como o que se pretende é verificar a relação com a asma, este método é de grande valia por verificar se as manifestações clínicas referidas durante o exame, como a tosse, têm associação com o episódio de RGE ou não. O estudo teve ainda a finalidade de identificar fatores preditivos para essa associação, bem como alguma característica nos pacientes com asma que propiciaria uma maior prevalência de DRGE.

Os pacientes foram encaminhados para o ambulatório de Gastroenterologia pediátrica e, após a marcação do exame, quatorze crianças não compareceram para sua realização. A recusa de indivíduos elegíveis em serem submetidos à pHmetria também foi referida por outros autores e foi justificada por Havemann *et al.* (44) por se tratar de procedimento invasivo e desconfortável. Diversos pais justificaram que não submeteriam seus filhos ao exame pois os mesmos estavam em boas condições de saúde, a despeito da asma, e sem sintomas específicos para DRGE, apesar de explicada a possível associação, e também pela criança ter que se ausentar da escola para a sua realização. Dois pacientes não toleraram a sonda nasal, referindo incômodo e náusea, apesar da utilização de lidocaína tópica.

Estes fatores dificultam o consentimento para a realização do exame em pacientes que julgam não ter sintomas digestivos, principalmente na faixa etária pediátrica. Desse modo, a grande maioria dos estudos que utilizam a pHmetria para o diagnóstico da DRGE em pacientes pediátricos com asma também não apresenta grupo controle, pois submeter crianças saudáveis a um exame invasivo para fins de pesquisa e para o conhecimento de valores normais para cada faixa etária torna-se eticamente questionável. Gustafsson *et al.* (98), em 1990, conseguiu reunir um grupo controle composto por 27 adolescentes com idade média de 13,1 anos e encontrou uma razão de chances para DRGE 5,2 vezes maior em pacientes com asma que em controles. Este estudo segue como único realizado em crianças ou adolescentes que fez uso de pHmetria com grupo controle. A utilização de grupo controle com pacientes portadores de outras doenças, como neuropatias ou doenças otorrinolaringológicas, não seria interessante em virtude das potenciais interferências pelas manifestações clínicas ou peculiaridades inerentes a estas outras morbidades.

Em relação ao tamanho da amostra, o estudo se assemelha aos trabalhos prospectivos que utilizaram a pHmetria para o diagnóstico de DRGE em pacientes asmáticos (Tabela 19). Eles avaliaram crianças de todas as faixas etárias, desde lactentes até adolescentes, com amostra variando de 25 a 79 indivíduos. Existem pesquisas com grande número de pacientes, como aquelas realizadas em 2006 nos Estados Unidos (42) e na Noruega (41), com 1806 e 872 crianças respectivamente. No entanto, o diagnóstico de DRGE nos referidos trabalhos foi realizado por meio do uso de questionários, que até o momento apresentaram baixas sensibilidade e especificidade. Outros estudos (99, 100) foram realizados utilizando dados secundários, com aproximadamente 140 a 150 pacientes cada. Eles avaliaram retrospectivamente exames de pHmetria realizados em um período de 9 a 10 anos por diversas indicações, inclusive sintomas respiratórios e asma.

No presente trabalho, foram efetuados 44 exames, porém 4 tiveram que ser excluídos devido a problemas técnicos, como mau contato ou desconexão do eletrodo de referência externa, e, após retirada destes períodos, apresentarem menos de 18 horas de exame. Há estudos avaliando se um tempo menor que 18 horas seria sensível para o diagnóstico, o que ainda não foi confirmado (51).

Tabela 19 – Estudos pediátricos que avaliaram DRGE em pacientes asmáticos

Autor (Ano), Local	Idade (anos)	Tamanho da amostra, N	Desenho/ Método diagnóstico	Prevalência de DRGE, n/N (%)	Medida utilizada
Gustafsson <i>et al.</i> (98) (2006), Suécia	Média: 13,7	42	Prospectivo com grupo controle/ pHmetria	21/42 (50,0)	p95 do IR do grupo controle
Debley <i>et al.</i> (42) (2006), Estados Unidos	Mediana: 13–14	1806	Populacional/ Questionário	57/296 (19,3)	
Stordal <i>et al.</i> (41) (2006), Noruega	Média: 10,4	872	Prospectivo/ Questionário	172/872 (19,7)	
Andze <i>et al.</i> (99) (1991), Estados Unidos	NR	139	Retrospectivo/ pHmetria	105/139 (75,5)	Escore Euler- Byrne
Gorenstein <i>et al.</i> (100) (2003), Israel	Média: 1,4	153	Retrospectivo/ pHmetria	64/153 (41,8)	IR > 5%
Martin <i>et al.</i> (101) (1982), Estados Unidos	Média: 9,6	25	Prospectivo/ pHmetria	16/25 (64,0)	“escore de refluxo”
Tucci <i>et al.</i> (102) (1993), Itália	Média: 6,3	36	Prospectivo/ pHmetria	27/36 (75,0)	IR > 4,2%
Poder <i>et al.</i> (1997), Hungria	NR	25	Prospectivo/ pHmetria	13/25 (52,0)	IR > 5%
Balson <i>et al.</i> (103) (1998), Estados Unidos	Variação: 2–17	79	Prospectivo/ pHmetria	58/79 (73,4)	IR > 6,3%
Cinquetti <i>et al.</i> (104) (2002), Itália	Média: 7,1	77	Prospectivo/ pHmetria	47/77 (61,0)	IR > 4,2%
Khoshoo <i>et al.</i> (77) (2003), Estados Unidos	Média: 8,3	46	Prospectivo/ pHmetria	27/46 (58,6)	IR > 5%
Teixeira <i>et al.</i> (12) (2007), Brasil	Média: 2,6	69	Prospectivo/ pHmetria	47/69 (68,1)	DeMeester
Khoshoo <i>et al.</i> (105) (2007), Estados Unidos	Variação: 6–12	62	Prospectivo/ pHmetria	44/62 (71,0)	IR > 5%

DRGE: Doença do Refluxo gastroesofágico; IR: índice de refluxo; DP: desvio padrão; NR: não registrado; p:percentil

n: número de pacientes com DRGE; N: número de pacientes na amostra

Adaptado de Thakkar *et al.* (25)

Um dos limitantes do uso da pHmetria, e por conseguinte um limitante deste estudo, diz respeito à incapacidade em identificar os episódios de refluxo gastroesofágico não ácido. A substância refluída pode ser composta por enzimas pancreáticas, pepsina e bile. A distensão esofágica causada pelos componentes alcalinos pode levar a sintomas respiratórios relacionados à asma, podendo estimular reflexos mediados neurogenicamente. Além disto, os sais biliares aumentam a permeabilidade da mucosa aos ácidos, elevando a possibilidade de lesão esofágica. Porém, existem poucos estudos controlados que avaliaram o benefício em se tratar o refluxo gastroesofágico deste tipo, além do que estes eventos ocorrem predominantemente em posição ereta e no período pós-prandial (61). A impedanciometria, no entanto, ainda segue como um instrumento de

pesquisa para se entender qual a vantagem e implicação clínica na demonstração de tais episódios de refluxo (66).

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

A população estudada era composta por pacientes com 5 a 17 anos e 6 meses de idade e o limite inferior de 5 anos foi utilizado como critério de inclusão devido ao diagnóstico de asma ser um desafio nos indivíduos menores de 5 anos. Isto se deve ao fato de que muitos dos casos de sibilância nesta faixa etária podem estar associados a infecções de vias aéreas superiores, sendo o vírus sincicial respiratório o principal causador deste quadro em menores de 2 anos (3). O único estudo brasileiro publicado em revista indexada ao *Pubmed* ou *Scielo* utilizando pHmetria esofágica na faixa etária pediátrica, publicado em 2007, avaliou a presença de DRGE em crianças com asma menores de 5 anos de idade (12).

Houve predomínio do sexo masculino na população estudada. O sexo é fator de risco independente para a asma (18), e a amostra seguiu a mesma proporção da frequência de asma na população pediátrica geral de 2:1.

A título de comparação, foi avaliado o escore Z do índice de massa corporal (IMC), assim como sua distribuição por percentis. A maior parcela dos indivíduos avaliados apresentava estado nutricional adequado. No entanto, o sobrepeso ou obesidade estavam presentes em 25 a 35% da amostra, a depender do método utilizado (IMC ou escore Z, respectivamente). O sobrepeso e a obesidade estão relacionados à DRGE com ou sem asma, tanto por aumentarem a incidência de hérnia hiatal quanto por elevarem a pressão intra-abdominal, prolongando a exposição do esôfago ao conteúdo ácido (41). A obesidade também é considerada fator de risco para o desenvolvimento de asma, o que provavelmente está relacionado à influência de mediadores na função respiratória, como a lectina (18, 106).

Outro fator avaliado foi a exposição ao tabaco, que está associado a maior risco de doença do trato respiratório inferior e pode estar relacionado à asma grave e a maior dificuldade em seu controle (18). Estava presente em 22,5% dos

domicílios das crianças avaliadas, o que pode interferir com as duas doenças, mas provavelmente sem relação causa-efeito.

5.3 DADOS RELACIONADOS À ASMA

A maior parcela das crianças apresentava asma moderada (62,5%). Os pacientes com asma persistente leve necessitam avaliações ambulatoriais menos frequentes do que aqueles com asma moderada e grave, devendo-se provavelmente a isso sua menor participação.

Os pacientes com asma estavam parcialmente controlados em 65% dos casos. As crianças com asma controlada utilizam menos medicação e buscam menos frequentemente o serviço médico. De forma interessante, o pico de fluxo expiratório encontrava-se normal em 72,5% dos pacientes próximo à realização da pHmetria, sendo este apenas um dos parâmetros utilizados para se avaliar o controle da asma. A medida do PFE pode servir para uma avaliação evolutiva do paciente, ou seja, analisar a melhora do indivíduo após o tratamento clínico de uma DRGE associada.

O tratamento para a crise de asma (corticosteroide oral e beta 2-agonista, utilizado tanto na apresentação de spray como na nebulização) não parece ter influência na presença da DRGE, já que todas as crianças utilizavam estas medicações, e não o fizeram próximo à realização da pHmetria. Entretanto, os medicamentos de manutenção divergiram entre os pacientes, sendo o corticoide inalado o cerne do tratamento, com função profilática e anti-inflamatória, tanto em monoterapia quanto em associação com outros remédios.

5.3.1 Atopia

Os pacientes apresentavam quadro de atopia, exceto três indivíduos. A atopia pode ser um caminho para se tentar explicar a asma e a doença do refluxo

gastroesofágico como manifestações distintas de uma mesma entidade clínica (41, 98). A resposta ao tratamento da DRGE também parece ter correlação com a origem da doença, se alérgica ou não. Especula-se se ambas as doenças não seriam manifestações diferentes de uma mesma doença, como a alergia alimentar. O RGE inclusive pode ser uma das manifestações clínicas da alergia alimentar. Outro fato que foi estudado por algum tempo foi a presença de atividade inflamatória nos pacientes com esofagite de refluxo e naqueles com esofagite eosinofílica. Atualmente são consideradas duas doenças distintas, mas a DRGE já foi considerada como processo inicial da esofagite eosinofílica, sendo indicada sua investigação quando havia refratariedade no tratamento da primeira. Sabe-se que há uma sobreposição clínica de ambas as afecções, tanto nas manifestações clínicas quanto na relação com outras doenças atópicas.

5.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas mais frequentes na presente pesquisa foram dor abdominal e tosse noturna. Sabe-se que azia, regurgitação e disfagia podem ser referidos em 77%, 55% e 24% dos pacientes com asma, respectivamente (75), e prejudicam a qualidade de vida dos pacientes (44). Outros sintomas comumente citados são: engasgos, vômitos, dor abdominal ou ruminação (deglutição de conteúdo gástrico refluído), podendo variar de 24 a 89% dos sintomas apresentados, dependendo do estudo (34). A criança consegue referir dor, entretanto raramente descreve suas características, como o tipo, a intensidade e localização, antes de 8 anos de idade (3).

Em um estudo (7) que avaliou indivíduos de 1 a 17 anos, sintomas como tosse, anorexia/recusa alimentar e regurgitação/vômitos foram mais frequentes em crianças de 1 a 5 anos de idade, em comparação com as crianças mais velhas. As crianças de 1 a 6 anos tenderam a apresentar recusa alimentar, regurgitação e dor abdominal e nas crianças mais velhas (6 a 17 anos) predominou regurgitação ou vômito, tosse e dor epigástrica, além de azia, o que se assemelha ao resultado desta pesquisa. Vale esclarecer que os pacientes que apresentavam crise aguda de

asma não eram submetidos ao exame pela possibilidade de haver episódios de RGE desencadeados pela própria tosse ou sibilância, que aumentam a pressão intra-abdominal (12).

Na pesquisa SARA (Estudo de Refluxo Ácido e Asma, do inglês *Study of Acid Reflux and Asthma*), os centros de pesquisa em asma da Associação Americana de Pneumologia estudaram a prevalência da DRGE assintomática em asma moderada a grave e os efeitos de inibidor de bomba de prótons sobre o controle de asma. Não houve benefício nos pacientes que usaram esomeprazol nem nos controles em relação a crises de exacerbação de asma, nos sintomas de asma, na função pulmonar (PFE) ou na avaliação de qualidade de vida (20). Estes autores sugerem que os pacientes asmáticos adequadamente tratados não devem receber terapia empírica para DRGE silenciosa como tentativa de obter melhor controle da asma.

Seis pacientes referiram não apresentar nenhum dos sintomas propostos pelo protocolo deste estudo. Considerando o exposto e devido à possibilidade da doença do refluxo gastroesofágico assintomática ter potenciais consequências adversas e graves, como o desenvolvimento do esôfago de Barrett e a predisposição ao câncer esofágico, o uso da pHmetria deve ser utilizada. O diagnóstico da DRGE deve ser baseado, portanto, na necessidade de diagnosticar e tratar as doenças do esôfago, em vez da asma.

5.5 DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

No presente estudo, a prevalência da DRGE foi 40% em pacientes com asma, com média de idade de 9 anos e meio. Apesar de existir uma grande variedade de estudos que mostram a prevalência da DRGE em pacientes asmáticos, a diversidade na definição de refluxo gastroesofágico é grande e dificulta a comparação entre eles. Um trabalho brasileiro realizado em Minas Gerais (12) encontrou a prevalência da DRGE de 68,1% em crianças de 1 a 5 anos. Provavelmente, neste grupo de pacientes encontram-se sibilantes transitórios ou persistentes de início precoce, que podem não apresentar asma quando estiverem mais velhos, como já discutido.

A prevalência de DRGE em pacientes asmáticos variou, na literatura, de 41 a 75%. Esta grande variabilidade nos resultados é devida ao uso de diferentes parâmetros utilizados na definição de DRGE. A prevalência foi menor no presente estudo por ter utilizado IR com limiar de 7%. Os demais estudos utilizaram tanto IR de 4,2 a 6,3% quanto escores de DeMeester e de Euler-Byrne ($x + 4y$, onde x é o número de episódios de RGE e y é o número de episódios de RGE com duração maior que 5 minutos). Estes parâmetros têm menor ponto de corte e por conseguinte podem ser mais sensíveis, o que leva ao questionamento se isso os torna menos específicos e superestimaria a prevalência de DRGE.

Considerando-se os pacientes com DRGE, prevaleceram as crianças do sexo masculino (2,1:1), mas sem relevância estatística. Da mesma forma, não houve diferença estatística entre os grupos etários, de modo semelhante ao que se observa na literatura.

Neste estudo, 25% dos pacientes apresentavam sobrepeso ou obesidade, com a mesma proporção em pacientes com DRGE, e não houve associação estatisticamente significativa com a presença de RGE patológico. Stordal *et al.* (41) avaliaram 872 crianças asmáticas de 7 a 16 anos e encontraram prevalência de 21,1% de pacientes obesos e de 19,7% de DRGE por meio de questionário. Do mesmo modo, não houve evidência de associação entre obesidade e DRGE em pacientes asmáticos, contradizendo estudos anteriores que referiam esta associação (107, 108).

O tabagismo estava presente em 22,5% dos domicílios das crianças avaliadas, sendo possivelmente associado às duas doenças, mas sem relação causa-efeito. Está associado a maior risco de doença do trato respiratório inferior e pode estar relacionado à asma grave e a maior dificuldade em seu controle (18). Nelson *et al.* (8) não conseguiu mostrar causalidade entre tabagismo passivo e DRGE nos pacientes com asma, mas referiu a possibilidade de lesão esofágica por diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior e por agressão por radicais livres e mediadores inflamatórios liberados pela diminuição do clareamento esofágico.

5.5.1 DRGE e dados relacionados à asma

Na presente amostra, 62% dos pacientes apresentavam asma moderada e a morbidade não era controlada ou era parcialmente controlada na maioria dos pacientes. Dentre os fatores associados à asma de difícil manejo, a DRGE é considerada como fator contribuinte para este mau controle, sugerindo que estes pacientes deveriam ser investigados para tal doença. Entretanto, a presença da DRGE nas diferentes classificações de gravidade e controle da asma não foi estatisticamente significativa tanto neste estudo como em crianças menores (12).

Um outro trabalho brasileiro (39), publicado em 2007, pesquisou fatores que poderiam estar relacionados à asma de difícil controle. DRGE estava presente em 49% dos avaliados. Porém, não se encontrou diferença significativa entre o grupo com asma controlada e aquele com doença não controlada em relação à DRGE, assim como à idade, sexo, peso, altura e doença atópica, como rinosinusopatia, sendo a má adesão ao tratamento o único fator que apresentou diferença entre os dois grupos.

O que pode se compreender é que a prevalência da DRGE é maior em pacientes asmáticos do que na população em geral e ele deve ser investigada não apenas nos pacientes com asma persistente grave ou nos refratários ao tratamento.

Os estudos que avaliaram a função pulmonar tanto com PFE quanto com VEF_1 não mostraram melhora nestes parâmetros após o tratamento da DRGE (20, 44, 58). Provavelmente, mais importante do que na avaliação da função pulmonar, o PFE é importante para se avaliar o controle desta doença. Pacientes não controlados têm potencialmente maior número de exacerbações da asma, com maior frequência de episódios de tosse, levando a mais episódios de refluxo gastroesofágico.

Não houve diferença estatística em relação à frequência dos sintomas noturnos nas crianças com e sem DRGE, assemelhando-se ao encontrado em outras pesquisas em adultos (44, 109) e crianças (96). Os sintomas noturnos não apresentaram maior frequência nos pacientes que tinham DRGE. Isto pode estar relacionado à presença de condições clínicas diferentes da DRGE, como a rinite alérgica. Os trabalhos (58, 77-79) que mostraram melhora nos sintomas da asma noturna poderiam sugerir que a DRGE levaria tanto aos sintomas noturnos quanto

ao mau controle da asma. Estas pesquisas foram realizadas em crianças com asma não atópica, excluindo a possível associação com a rinite e outras origens alérgicas da tosse, aumentando a probabilidade da origem da tosse ser DRGE. Pacientes com sintomas noturnos apresentam razão de chances oito vezes maior de ter RGE (110), o que pode estar relacionado à diminuição da pressão do EEI e dos reflexos de tosse e salivação/deglutição durante o sono.

Apenas 5 pacientes não usavam nenhuma medicação para o controle da asma de forma rotineira. Não houve significância estatística entre presença de DRGE e o uso de medicamentos que relaxam o EEI, como beta 2-agonista (por exemplo, o Salbutamol), ou que aumentam a exposição ácida do esôfago (corticosteroide), nem com utilização de antileucotrienos.

5.5.2 DRGE e atopia

A doença do refluxo gastroesofágico é considerada para alguns pesquisadores como manifestação de doença atópica (89). Os pacientes da amostra eram atópicos, com exceção de 3 crianças, e estas não apresentaram menor frequência de diagnóstico DRGE do que as atópicas. Os estudos que avaliam a resposta terapêutica a medicações antirrefluxo não utilizam pacientes portadores de atopia para se tentar diminuir um possível papel da atopia na gênese da DRGE. A sobreposição de doenças associadas a DRGE e a asma pode levar a especular que possa haver um elo comum às duas afecções, podendo a atopia ser este mecanismo. Estudos para comprovar este fato ainda necessitam ser realizados.

Além disso, a maioria das crianças com asma apresentam mais comumente outras doenças mediadas por IgE. Como a medicação inalada para asma pode atingir o trato gastrointestinal, é razoável acreditar que os alérgenos transportados pelo ar também chegariam ao esôfago e ao estômago. Se ocorrerem reações alérgicas no trato gastrointestinal superior, pode haver hipersecreção de ácido gástrico ou disfunção do esôfago e do estômago, o que facilitará o refluxo gastroesofágico (98).

Estudos mais prolongados e com um número maior de pacientes necessitam ser realizados para se descrever a evolução temporal das duas doenças e sua relação causal. Pode ser que, na verdade, a asma não controlada seja o gatilho para DRGE e não o contrário (111). Assim, a relação entre asma e doença do refluxo gastroesofágico ainda necessita ser extensamente investigada e a interação entre as duas doenças elucidada. Possivelmente não existe uma relação de causalidade e sim de associação entre ambas.

5.5.3 DRGE e manifestações clínicas

As manifestações clínicas não foram mais frequentes nos pacientes com DRGE do que naqueles sem DRGE, não sendo assim preditoras de RGE patológico. Por outro lado, a ausência de sintomas foi relatada em 15% (6/40) das crianças avaliadas se considerados os sintomas do protocolo clínico deste estudo, sendo que dois destes pacientes assintomáticos apresentaram RGE patológico. Portanto, a ausência de sintomas não excluiu a presença da DRGE. O refluxo gastroesofágico oculto foi diagnosticado em outras pesquisas (12, 112, 113) em 30 a 44% dos pacientes, dependendo do protocolo utilizado. Estes indivíduos não são detectados em estudos epidemiológicos que utilizam questionários baseados em sintomas, fazendo com que a presença da DRGE seja feita somente após avaliação clínica que inclua exames complementares, como a pHmetria (10).

5.6 PARÂMETROS DA PHMETRIA

Por meio da pHmetria esofágica prolongada, diversos dados são gerados pelo próprio *software* e a análise deve ser criteriosa de forma a tentar avaliá-los em conjunto. O número de episódios de refluxo é um destes parâmetros. Os pacientes com DRGE apresentaram em média um número elevado de episódios de refluxo,

porém com desvio padrão também alto. No entanto, além de ser o parâmetro menos confiável, o número de episódios de RGE tem pouca correlação com a presença de esofagite e é menos reprodutível que o índice de refluxo (54).

Os episódios de refluxo gastroesofágico são mais frequentes em decúbito e também no período pós-prandial (66). Se considerado o IR em relação à postura do paciente, 75% apresentavam positividade em ortostatismo (IR > 8,2%) e 68,75% em decúbito (IR > 3,5%). Entretanto, ao se avaliarem os gráficos de cada paciente e a associação destes índices, foi vista maior presença de refluxo gastroesofágico tanto em decúbito quanto em ortostatismo, ou seja, bipoisicional ou combinado. Um estudo japonês em pacientes asmáticos encontrou maior IR em ortostatismo do que em decúbito e sugeriu novos parâmetros para avaliação de RGE neste grupo (53). Conforme estes autores japoneses, episódios de RGE em posição ereta seriam de curta duração, espiculados no traçado da pHmetria, e estariam mais relacionados com asma (53). Isto contradiz os achados de outros estudos em que se observam episódios mais duradouros e em posição supina (12, 98).

Apenas 14 pacientes relataram sintomas durante o exame, sendo apenas 6 com DRGE. Todos os índices relacionados a sintomas dependem do modo que os pacientes ou responsáveis registram os mesmos durante a realização da pHmetria. Se houver falhas na indicação dos sintomas e de seus horários, não se podem tecer conclusões a respeito de sua associação com episódios de refluxo gastroesofágico (51). Além disso, os pacientes asmáticos têm sensibilidade diferente para uma variedade de estímulos, tais como alérgenos, exercício, ar frio, infecções respiratórias, poluição do ar e fumaça de cigarro, sendo cada um destes um fator passível de desencadeamento de crise de asma. Assim, alguns pacientes com RGE podem notar uma associação entre os episódios de refluxo gastroesofágico e sintomas respiratórios, enquanto outros não (114).

No presente estudo, a média do número de episódios de refluxo em esôfago proximal foi maior nos pacientes com DRGE do que naqueles sem DRGE ($p = 0,005$). Kauer *et al.* (115) também registrou maior exposição ácida em esôfago proximal nos pacientes com DRGE com sintomas respiratórios do que naqueles sem sintomas respiratórios. O mecanismo proposto para a ocorrência da DRGE seria a ativação das vias aéreas superiores e receptores esofágicos pelo suco gástrico,

resultando em dismotilidade esofágica (57). Outro potencial mecanismo seria a microaspiração brônquica, com conseqüente inflamação pulmonar (57, 110, 115).

De modo interessante, todos os outros parâmetros avaliados na pHmetria não mostraram diferença significativa na presença de RGE patológico apenas em esôfago distal ou em esôfago distal e proximal. Isto pode sugerir que o refluxo até o esôfago proximal não é o fator causal para DRGE em pacientes com asma, levando a crer que o mecanismo envolvendo o reflexo vagal é mais relevante (57). É provável, no entanto, que haja sinergismo entre os mecanismos propostos (10).

Outro fato relevante foi a presença de episódios de refluxo em esôfago proximal em níveis patológicos na ausência de achados semelhantes em esôfago distal. Este achado também foi referido por Cool *et al.* (116) e foi sugerido que poderia limitar a capacidade de fornecer informações fisiopatológicas significativas. O que se indica é que a avaliação do esôfago proximal seria mais relevante para a avaliação subjetiva dos sintomas referidos pelos pacientes que são relacionados à asma ao invés do comprometimento fisiológico da função pulmonar (58). Outro questionamento diz respeito ao impacto clínico que isto ocasiona. Ainda não é sabido se estes pacientes que apresentam refluxo em esôfago proximal estão mais suscetíveis a complicações esofágicas em longo prazo, principalmente pelo diagnóstico subestimado e pela falta de tratamento.

5.7 DIAGNÓSTICO DA DRGE POR DIVERSOS PARÂMETROS

A utilização de questionários para o diagnóstico da DRGE poderia ajudar na triagem dos pacientes asmáticos que se beneficiariam em realizar pHmetria para o diagnóstico. O mais utilizado na faixa etária pediátrica é o I-GERQ-R (Questionário de Refluxo Gastroesofágico Infantil Revisado, do inglês *Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Revised*), versão revisada do questionário de Orenstein *et al* (117, 118). Ele consiste de 12 perguntas para o diagnóstico da DRGE e serve também para o acompanhamento dos pacientes, comparando o escore obtido antes e após tratamento (119). Este questionário foi validado para o diagnóstico da DRGE em lactentes menores de 14 meses de idade. Por isso, a utilização deste método em

pacientes asmáticos que apresentam maior faixa etária, como o caso da presente amostra, perde seu valor e suscita a realização e validação de outros questionários ou inquéritos específicos para esta população.

Por sua vez, o questionário de Stordal *et al.* (41) foi validado para crianças de 7 a 16 anos, porém direcionado para a avaliação de grupos específicos como obesos e não obesos. Assim, foi utilizado o questionário proposto e validado por Debley *et al.* (42), e este apresentou valores preditivos positivo e negativo baixos nesta amostra (66,67% e 67,74%, respectivamente). Isto pode ser explicado por alguns motivos, como a ausência de sintomas respiratórios no inquérito, bem como a presença da DRGE em pacientes assintomáticos. Se considerados os sintomas isoladamente, tanto relacionados ao trato digestório quanto ao trato respiratório, estes não apresentaram associação significativa com DRGE.

No presente estudo, a prevalência de DRGE diagnosticada considerando-se o IR maior ou igual a 7% foi comparada com a prevalência obtida por outros parâmetros. Demonstrou-se que, com limiar de IR de 5%, a prevalência aumentaria para 47,5%, correspondendo à prevalência encontrada na literatura que utilizou este ponto de corte, como os estudos de Gorenstein *et al.* (41,8%) (100), de Poder *et al.* (52%) e de Khoshoo *et al.* (58,6%) (77).

O parâmetro de DeMeester, conceituado para uso em adultos por sua alta sensibilidade e especificidade (superior a 90%) (54), foi também usado para calcular a prevalência da DRGE na amostra, atingindo 50% por este método. Utilizando-se este escore como referência, foi comparada a diferença das médias do índice de refluxo dos pacientes com e sem DRGE. Se considerado o índice de refluxo de 5%, não houve diferença estatística entre as médias, ocorrendo o oposto quando usado $IR \geq 7\%$ ($p = 0,037$), além de ser demonstrado que essa associação é fortemente correlacionada (coeficiente de Pearson = 0,980; p -valor < 0,001). Tal achado corrobora a recomendação da última diretriz das sociedades internacionais de Gastroenterologia pediátrica. Possivelmente, isto deixaria de considerar doentes aquelas crianças com episódios de RGE fisiológico ou sem repercussão clínica.

No entanto, neste estudo, houve 3 pacientes que teriam diagnóstico de DRGE se considerado $IR \geq 5\%$ e não foram diagnosticados quando se elevou o limiar. Destes 3 pacientes, apenas um não possuía positividade no parâmetro de DeMeester, mas tinha IR positivo no canal proximal.

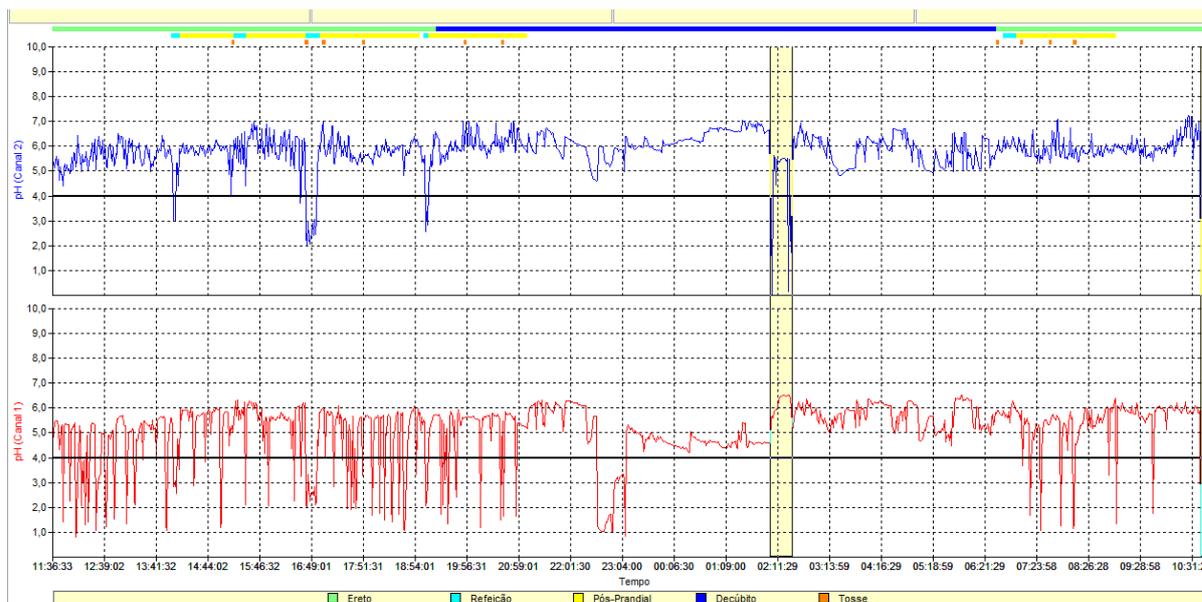


Figura 16 – Traçado de pHmetria com índice de refluxo de 6,1%; DeMeester de 24,51; índice de refluxo em eletrodo proximal de 0,9. Traçado vermelho corresponde ao eletrodo distal e azul ao eletrodo proximal. Área delimitada em amarelo foi excluída por interferência externa.

Analisando-se o traçado, assim como cada parâmetro da pHmetria, os três pacientes teriam o diagnóstico de RGE patológico. O traçado de um destes encontra-se na Figura 16. É possível verificar que essa criança apresentou episódios frequentes de refluxo durante o dia e início da noite, com alguns eventos de tosse relacionados ao episódio de refluxo em eletrodo distal, além de ter sido registrado um episódio de refluxo de aproximadamente 38 minutos no período noturno, em decúbite. O melhor, portanto, é individualizar cada resultado acima do IR maior que 5%. Mais importante que apenas verificar o resultado da pHmetria, a análise crítica do traçado e dos outros parâmetros deste exame gera informações de grande valia para a compreensão da influência da doença do refluxo gastroesofágico no dia a dia destes pacientes.

6 CONCLUSÕES

1. É alta a prevalência de DRGE nas crianças e adolescentes portadores de asma avaliados neste estudo, presente em 40 a 50% da amostra, a depender do parâmetro utilizado na pHmetria;
2. Não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem DRGE em relação a idade, gênero, estado nutricional e exposição ao tabaco;
3. Nem a gravidade da asma nem o grau de controle desta doença foram preditivos para a presença de DRGE;
4. Não houve maior frequência de DRGE em pacientes atópicos;
5. Não foram observados sintomas preditivos para a presença de DRGE nas crianças e adolescentes com asma;
6. O uso de questionário para o diagnóstico de DRGE na população estudada apresentou baixos valores preditivos positivo e negativo;
7. A elevação do ponto de corte do IR de 5% para 7% diminuiu a prevalência de DRGE em 7,5% na amostra estudada;
8. A pHmetria deve ser o método de escolha para o diagnóstico de DRGE em crianças e adolescentes com asma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux. In: Willie R, Hyams J, editors. Pediatric gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 300-27.
2. Orenstein SR, Izadnia F, Khan S. Gastroesophageal reflux disease in children. Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):947-69.
3. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Oct;49(4):498-547.
4. Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Feb 1;29(3):258-72.
5. WHO. World Health Organization. Asthma2008; Fact sheet N°307: Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>.
6. Santo AH. Mortalidade relacionada à asma, Brasil, 2000: um estudo usando causas múltiplas de morte. Cadernos de Saúde Pública. 2006;22:41-52.
7. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. Am J Gastroenterol. 2009 May;104(5):1278-95; quiz 96.
8. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Feb;154(2):150-4.

9. Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. The natural course of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatr.* 2004 Aug;93(8):1063-9.
10. Rosztoczy A, Makk L, Izbeki F, Roka R, Somfay A, Wittmann T. Asthma and gastroesophageal reflux: clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. *Digestion.* 2008;77(3-4):218-24.
11. Machado MdM, Cardoso PFG, Ribeiro IOeS, Zamin Júnior I, Eilers RJ. Esofagomanometria e pHmetria esofágica de 24 h em uma ampla amostra de pacientes com manifestações respiratórias. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2008;34:1040-8.
12. Teixeira BC, Norton RC, Penna FJ, Camargos PA, Lasmar LM, Macedo AV. Gastroesophageal reflux and asthma in childhood: a study on their relationship using esophageal PH monitoring. *J Pediatr (Rio J).* 2007 Nov-Dec;83(6):535-40.
13. Stirbulov R, Bernd L, Solé D. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2006;29(5):222-45.
14. Fiss E, Filho AAMF, Guazzelli AC. Investigação de Sintomas Respiratórios. In: Nasi A, Michelsohn N, editors. *Avaliação funcional do esôfago: manometria e pH-metria esofágicas.* São Paulo: Roca; 2001.
15. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008 Jan;31(1):143-78.
16. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(8):769-73.
17. Wehrmeister FC, Peres KGdA. Desigualdades regionais na prevalência de diagnóstico de asma em crianças: uma análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 2003. *Cadernos de Saúde Pública.* 2010;26:1839-52.

18. Global Initiative for Asthma -GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update). 2009: Available from: www.ginaasthma.org.
19. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol. 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138.
20. Riscili BP, Parsons JP, Mastrorade JG. Treating silent reflux disease does not improve poorly controlled asthma. Cleve Clin J Med. 2010 Mar;77(3):155-60.
21. Rosenstein NR. The Disease of Children and Their Remedies. 1776 *APUD* Ribeiro, J D. Gastroesophageal reflux and respiratory diseases in children. J Pediatr (Rio J). 2001 Mar-Apr;77(2):65-6.
22. Osler WB. The Principles of medicine. Philadelphia: Lea and Febiger; 1892. Available from: <http://mcgovern.library.tmc.edu/data/www/html/people/osler/OP1/P0499.htm>.
23. Bray GW. Recent advances in the treatment of asthma and hay fever. Practitioner. 1934; 34: 368-79 *APUD* Field SK. Gastroesophageal reflux and asthma: can the paradox be explained? Can Respir J. 2000 Mar-Apr;7(2):167-76.
24. Mendelson CL. The aspiration of the stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. Amer J Obstet Gynecol. 1946;52:191-205.
25. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. Pediatrics. 2010 Apr;125(4):e925-30.
26. Tsai MC, Lin HL, Lin CC, Lin HC, Chen YH, Pfeiffer S. Increased risk of concurrent asthma among patients with gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Oct;22(10):1169-73.
27. El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. Gastroenterology. 2001 Dec;121(6):1294-9.

28. 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 Mar 21;13(11):1706-10.
29. Field SK. Gastroesophageal reflux and asthma: can the paradox be explained? *Can Respir J*. 2000 Mar-Apr;7(2):167-76.
30. McCallister JW, Parsons J, Mastronarde JG. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Ther Adv Respir Dis*. 2010 Oct 8.
31. Lopes FDTQS, Alvarenga GS, Quiles R, Dorna MB, Vieira JE, Dolhnikoff M, et al. Pulmonary responses to tracheal or esophageal acidification in guinea pigs with airway inflammation. *Journal of Applied Physiology*. 2002 September 1, 2002;93(3):842-7.
32. Martins MdA. Asma e refluxo gastroesofágico. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33:XI-XII.
33. Hamamoto J, Kohrogi H, Kawano O, Iwagoe H, Fujii K, Hirata N, et al. Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. *Journal of Applied Physiology*. 1997 March 1, 1997;82(3):738-45.
34. Fiss E. Respiratory manifestations and esophageal diseases. *J Bras Pneumol*. 2008 Dec;34(12):993-4.
35. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC. The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest*. 2001 Oct;120(4):1184-9.
36. Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF, Bradley LA. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest*. 2002 Feb;121(2):625-34.
37. Parsons JP, Mastronarde JG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Jan;16(1):60-3.

38. Asano K, Suzuki H. Silent acid reflux and asthma control. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1551-3.
39. Araujo AC, Ferraz E, Borges Mde C, Filho JT, Vianna EO. Investigation of factors associated with difficult-to-control asthma. *J Bras Pneumol*. 2007 Oct;33(5):495-501.
40. Liou A, Grubb JR, Schechtman KB, Hamilos DL. Causative and contributive factors to asthma severity and patterns of medication use in patients seeking specialized asthma care. *Chest*. 2003 Nov;124(5):1781-8.
41. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Carlsen KC, Sandvik L. Asthma and overweight are associated with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatr*. 2006 Oct;95(10):1197-201.
42. Debley JS, Carter ER, Redding GJ. Prevalence and impact of gastroesophageal reflux in adolescents with asthma: a population-based study. *Pediatr Pulmonol*. 2006 May;41(5):475-81.
43. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 43.
44. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1654-64.
45. Ruigomez A, Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Thomas M, Price D. Gastroesophageal reflux disease and asthma: a longitudinal study in UK general practice. *Chest*. 2005 Jul;128(1):85-93.
46. Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc*. 1994 Jun;69(6):539-47.
47. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg*. 1969 Dec;56(12):912-4.

48. Atkinson M, Van Gelder A. Esophageal intraluminal pH recording in the assessment of gastroesophageal reflux and its consequences. *Digestive Diseases and Sciences*. 1977;22(4):365-70.
49. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974 Oct;62(4):325-32.
50. Johnson LF DT. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974 Oct;62(4):325-32. *APUD* Tutuian, R. Reflux monitoring: current status. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 Jun;10(3):263-70.
51. Tutuian R. Reflux monitoring: current status. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 Jun;10(3):263-70.
52. Tuttle SG, Grossman MI. Detection of gastro-esophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1958 Jun;98(2):225-7.
53. Yoshida Y, Kameda M, Nishikido T, Takamatsu I, Matsumoto T, Doi S. Very short gastroesophageal acid reflux during the upright position could be associated with asthma in children. *Allergol Int*. 2009 Sep;58(3):395-401.
54. Lemme EMO. Métodos de avaliação e interpretação. In: Nasi A, Michelsohn N, editors. *Avaliação funcional do esôfago: manometria e pH-metria esofágicas*. São Paulo: Roca; 2001. p. 229-37.
55. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol*. 1992 Sep;87(9):1102-11.
56. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996 Mar;25(1):75-102.

57. Jiang MZ, Wang TL, Yu JD, Zhou XL, Ou BY. Role of proximal gastric acid reflux in causation of respiratory symptoms in children with gastroesophageal reflux. *Indian Pediatr.* 2007 Aug;44(8):575-9.
58. DiMango E, Holbrook JT, Simpson E, Reibman J, Richter J, Narula S, et al. Effects of asymptomatic proximal and distal gastroesophageal reflux on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1;180(9):809-16.
59. Vaz OP. Correlação entre sintomas e ocorrência do refluxo. In: Nasi A, Michelsohn NH, editors. *Avaliação funcional do esôfago: manometria e pH-metria esofágicas.* São Paulo: Roca; 2001.
60. Croffie JM, Fitzgerald JF, Molleston JP, Gupta SK, Corkins MR, Pfefferkorn MD, et al. Accuracy and tolerability of the Bravo catheter-free pH capsule in patients between the ages of 4 and 18 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Nov;45(5):559-63.
61. Wilson JA, Vela MF. New esophageal function testing (impedance, Bravo pH monitoring, and high-resolution manometry): clinical relevance. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Jun;10(3):222-30.
62. Ward EM, Devault KR, Bouras EP, Stark ME, Wolfsen HC, Davis DM, et al. Successful oesophageal pH monitoring with a catheter-free system. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Feb 15;19(4):449-54.
63. Iqbal A, Lee YK, Vitamvas M, Oleynikov D. 48-Hour pH monitoring increases the risk of false positive studies when the capsule is prematurely passed. *J Gastrointest Surg.* 2007 May;11(5):638-41.
64. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, Khandelwal S, O'Connell S, Chejfec G, et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut.* 1992 Jul;33(7):872-6.
65. Tytgat GN. The value of esophageal histology in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in patients with heartburn and normal endoscopy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Jun;10(3):231-4.

66. Vandenplas Y, Devreker T, Hauser B. Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease: past, present, and future. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 May-Jun;83(3):196-200.
67. Vieira MC, Pisani JC, Mulinari RA. Diagnóstico de esofagite de refluxo em lactentes: a histologia do esôfago distal deve complementar a endoscopia digestiva alta. *Jornal de Pediatria*. 2004;80:197-202.
68. Breyer HP, Maguilnik I. Esofagite de Refluxo. In: Magalhães AF, Cordeiro FT, Quilici FA, Machado G, Amarante HMBS, Prolla JC, et al., editors. *Endoscopia Diagnóstica e Terapêutica*. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 155-9.
69. Ruigomez A, Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Dent J. Endoscopic findings in a cohort of newly diagnosed gastroesophageal reflux disease patients registered in a UK primary care database. *Dis Esophagus*. 2007;20(6):504-9.
70. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct 1;20(7):751-60.
71. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32 Suppl 2:S1-31.
72. Tovar JA, Luis AL, Encinas JL, Burgos L, Pederiva F, Martinez L, et al. Pediatric surgeons and gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg*. 2007 Feb;42(2):277-83.
73. Saedon M, Gourgiotis S, Germanos S. Is there a changing trend in surgical management of gastroesophageal reflux disease in children? *World J Gastroenterol*. 2007 Sep 7;13(33):4417-22.
74. Ryou M, Thompson CC. Endoscopic therapy for GERD: does it have a future? *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 Jun;10(3):215-21.

75. Field SK. Gastroesophageal reflux and asthma: are they related? *J Asthma*. 1999 Dec;36(8):631-44.
76. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 15;173(10):1091-7.
77. Khoshoo V, Le T, Haydel RM, Jr., Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest*. 2003 Apr;123(4):1008-13.
78. Khoshoo V, Haydel R, Jr. Effect of antireflux treatment on asthma exacerbations in nonatopic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Mar;44(3):331-5.
79. Yuksel H, Yilmaz O, Kirmaz C, Aydogdu S, Kasirga E. Frequency of gastroesophageal reflux disease in nonatopic children with asthma-like airway disease. *Respir Med*. 2006 Mar;100(3):393-8.
80. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KC, Closs O, et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child*. 2005 Sep;90(9):956-60.
81. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD001496.
82. 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*. 2006(4):CD004823.
83. Rothenberg SS, Bratton D. The effects of laparoscopic Nissen fundoplication to enhance pulmonary function in the treatment of a patient with severe asthma and gastroesophageal reflux disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Apr;121(4):1069-70.

84. Marcondes E, Setian N, Carraza FR. Desenvolvimento físico (crescimento) e funcional da criança. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLAR, Okay Y, editors. *Pediatria básica*. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 23-35.
85. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr*. 1991 Apr;53(4):839-46.
86. WHO. Child growth standards. World Health Organization; 2010 [cited 2010]; Available from: http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/en/index.html.
87. UNICEF/WHO. United Nations Children's Fund and World Health Organization, Low Birthweight: Country, regional and global estimates. New York: UNICEF; 2004. Available from: http://www.childinfo.org/files/low_birthweight_from_EY.pdf.
88. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders; 1971.
89. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Mar;97(3):822-7.
90. Sigma instrumentos. Available from: <http://www.jdesign.com.br/elemed16.htm>.
91. A Standardized Protocol for the Methodology of Esophageal pH Monitoring and Interpretation of the Data for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1992;14(4):467-71.
92. Koda YKL. Utilização em pediatria. In: Nasi A, Michelsohn NH, editors. *Avaliação funcional do esôfago: manometria e pH-metria esofágicas*. São Paulo: Roca; 2001. p. 299-300.
93. Koda Y, Assumpção I, Barbieri D. pH-metria esofágica contínua em crianças. Posicionamento do eletrodo através da fórmula de Strobel. Londrina-Paraná: VII Congresso Brasileiro de Gastroenterologia Pediátrica. 20-23 de abril de 1995.

94. SOBEED. Manual de limpeza e desinfecção de aparelhos endoscópicos. 2006: Available from: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2007/080307_1.htm.
95. Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1993 Jan;88(1):25-9.
96. Tomonaga T, Awad ZT, Filipi CJ, Hinder RA, Selima M, Tercero F, et al. Symptom Predictability of Reflux-Induced Respiratory Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2002;47(1):9-14.
97. Resolução Nº 196. Conselho Nacional de Saúde; 1996; Available from: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_96.htm.
98. Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal oesophagus. *Arch Dis Child*. 1990 Nov;65(11):1255-8.
99. Andze GO, Brandt ML, St Vil D, 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 Mar;26(3):295-9; discussion 9-300.
100. Gorenstein A, Levine A, Boaz M, Mandelberg A, Serour F. Severity of acid gastroesophageal reflux assessed by pH metry: is it associated with respiratory disease? *Pediatr Pulmonol*. 2003 Oct;36(4):330-4.
101. Martin ME, Grunstein MM, Larsen GL. The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. *Ann Allergy*. 1982 Dec;49(6):318-22.
102. 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 Oct;17(3):265-70.
103. Balson BM, Kravitz EK, McGeady SJ. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998 Aug;81(2):159-64.

104. Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, Zoppi G. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma*. 2002 Apr;39(2):135-42.
105. Khoshoo V, Haydel R, Smith M. Spirometry in older children with persistent asthma and gastroesophageal reflux: before and after antireflux treatment. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunology*. 2007;20(1):6-10.
106. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, et al. A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest*. 2010 Jun;137(6):1316-23.
107. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA*. 2003 Jul 2;290(1):66-72.
108. Mai XM, Nilsson L, Axelson O, Braback L, Sandin A, Kjellman NI, et al. High body mass index, asthma and allergy in Swedish schoolchildren participating in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Phase II. *Acta Paediatr*. 2003 Oct;92(10):1144-8.
109. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: A double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest*. 1999 Nov;116(5):1257-64.
110. Al-Asoom LI, Al-Rubaish A, Al-Quorain AA, Qutub H, El-Munshid HA. The association of gastroesophageal reflux with bronchial asthma. Can asthma also trigger reflux? *Hepatogastroenterology*. 2006 Jan-Feb;53(67):64-72.
111. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):1-5.
112. Pastorino AC, Accioly AP, Lanzellotti R, Camargo MC, Jacob CM, Grumach AS. [Asthma - Clinical and epidemiological aspects of 237 outpatients in a specialized pediatric unit]. *J Pediatr (Rio J)*. 1998 Jan-Feb;74(1):49-58.

113. Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol.* 1999 Sep;28(3):181-6.
114. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest.* 1996 Feb;109(2):316-22.
115. Kauer WK, Stein HJ, Mobius C, Siewert JR. Assessment of respiratory symptoms with dual pH monitoring in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg.* 2004 Jul;91(7):867-71.
116. Cool M, Poelmans J, Feenstra L, Tack J. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 2004 Dec;99(12):2317-23.
117. Orenstein SR, Cohn JF, Shalaby TM, Kartan R. Reliability and Validity of an Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire. *Clinical Pediatrics.* 1993 August 1, 1993;32(8):472-84.
118. Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn JF. Reflux Symptoms in 100 Normal Infants: Diagnostic Validity of the Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire. *Clinical Pediatrics.* 1996 December 1, 1996;35(12):607-14.
119. Kleinman L, Rothman M, Strauss R, Orenstein SR, Nelson S, Vandenplas Y, et al. The infant gastroesophageal reflux questionnaire revised: development and validation as an evaluative instrument. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 May;4(5):588-96.
120. Vernon HJT. Immunology and Allergy. In: Custer JW, Rau RE, editors. *The Harriet Lane handbook.* 18 ed. Philadelphia: Mosby; 2009. p. 387-400.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS**AVALIAÇÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS PORTADORES DE ASMA**

Ficha número _____

Identificação

-
-
1. Nome: _____
 2. Iniciais: _____
 3. Data de nascimento: ____/____/____
 4. Idade: _____ anos _____ meses (_____ meses)
 5. Sexo: () M () F
 6. Nome da mãe: _____
 7. Iniciais da mãe: _____
 8. Cidade de nascimento: _____
 9. Estado de nascimento: _____
 10. Cidade de residência: _____
 11. Estado de residência: _____
 12. Peso de nascimento: _____ gramas
 13. Peso: _____ Kg
 14. Estatura: _____ cm
 15. IMC: _____
 16. IMC: _____ percentil
 17. Escore Z: _____
 18. Telefone de contato: _____

Exposição a tabaco

-
-
19. Tabagismo materno: () sim () não
 20. Tabagismo no domicílio: () sim () não

Asma Persistente

21. Classificação:

1 () leve 2 () moderado 3 () grave

22. Tempo de diagnóstico: _____ anos _____ meses (_____ meses)

23. Sintomas noturnos: () sim () não

24. Frequência sintomas noturnos: _____/semana

25. Número de internações por asma: _____

26. Internações em UTI por asma: _____

27. Tratamento em crise: _____

28. Tratamento intercrise: _____

29. Pico de fluxo expiratório: _____

30. Controle: 1. () controlada 2. () parcialmente controlada 3. () não controlada

31. IgE: _____

32. Eosinófilos: _____%

Atopia

33. () Conjuntivite alérgica

34. () Dermatite atópica

35. () Rinossinusopatia alérgica

36. () Eosinofilia

37. () Imunoglobulinemia E

38. História familiar de asma () sim () não

39. Parentesco (história familiar): _____

Manifestações clínicas

40. Regurgitações frequentes e incômodas: ()sim ()não

41. Início: ___anos ___meses___dias

42. Vômitos: ()sim ()não

43. Início: ___anos ___meses___dias

44. Azia ou queimação: ()sim ()não

45. Início: ___anos ___meses___dias

46. Dor epigástrica: ()sim ()não

47. Início: ___anos ___meses___dias

48. Dor abdominal: ()sim ()não

49. Início: ___anos ___meses___dias

50. Tosse noturna: ()sim ()não

51. Início: ___anos ___meses___dias

52. Ruminação: ()sim ()não

53. Início: ___anos ___meses___dias

54. Globus: ()sim ()não

55. Início: ___anos ___meses___dias

56. Irritabilidade: ()sim ()não

57. Início: ___anos ___meses___dias

58. Disfagia: ()sim ()não

59. Início: ___anos ___meses___dias

60. Hematêmese: ()sim ()não

61. Início: ___anos ___meses___dias

62. Défice de crescimento: ()sim ()não

63. Início: ___anos ___meses___dias

pHmetria

64. Idade na data do exame: _____ meses – Data do exame: ___/___/10

65. Tempo do exame: _____ horas

CANAL DISTAL

66. Índice de refluxo: _____

67. Pontuação de DeMeester: _____

68. Índice de refluxo em decúbito: _____ %

69. Índice de refluxo em ortostatismo: _____ %

70. Número de episódios de refluxo supraesofágico: _____

71. Número de episódios de refluxo acima de 5 minutos: _____

72. Número de episódios de refluxo acima de 5 minutos em decúbito: _____

73. Índice de sensibilidade de sintomas: _____

74. Índice de sintomas: _____

CANAL PROXIMAL

75. Índice de refluxo: _____

76. Pontuação de DeMeester: _____

77. Índice de refluxo em decúbito: _____ %

78. Índice de refluxo em ortostatismo: _____ %

79. Número de episódios de refluxo supraesofágico: _____

80. Número de episódios de refluxo acima de 5 minutos: _____

81. Número de episódios de refluxo acima de 5 minutos em decúbito: _____

82. Índice de sensibilidade de sintomas: _____

83. Índice de sintomas: _____

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu(sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma.

1. Qual o objetivo desta pesquisa?

A pesquisa “Avaliação da doença do refluxo gastroesofágico em pacientes pediátricos portadores de asma.” será realizada para saber se existe presença da doença do refluxo nos pacientes estudados. Desta forma, conhecer as características dos pacientes que têm as duas doenças e se eles possuem complicações decorrentes do refluxo. Apesar de já se saber que a asma influencia a doença do refluxo e vice-versa, este estudo é importante para tentar reconhecer o tipo de paciente que se beneficiaria em tratar.

2. Como será a participação de meu(minha) filho(a)?

O(A) seu(sua) filho(a) foi escolhido(a) para participar deste estudo por ter asma persistente. Ele(a) terá que realizar 1 exame para avaliar se ele possui doença do refluxo, a pHmetria prolongada. Você acompanhará a realização deste exame.

A pHmetria é realizada por meio de uma sonda que é passada pelo nariz e a criança vai para casa. Você recebe um diário em que deverá anotar o que seu(sua) filho(a) fez durante um dia, até a retirada do aparelho.

3. Existe algum benefício em meu(minha) filho(a) participar desta pesquisa?

Ao participar, seu(sua) filho(a) estará investigando se ele(a) possui doença do refluxo gastroesofágico, que pode estar relacionado à asma grave ou de difícil controle.

4. Meu(minha) filho(a) sofre algum risco em participar deste estudo?

O procedimento usado não oferece riscos à sua saúde. Existe um pequeno desconforto para a passagem da sonda de pHmetria e sua retirada.

5. O(A) meu(minha) filho(a) será exposto de alguma forma?

Não. A sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome, ou qualquer outra informação que possa identificá-lo(a), será mantido em sigilo.

6. Posso recusar a participação de meu(minha) filho(a) na pesquisa?

Sim. A participação é de livre e espontânea vontade. Assim, você pode retirar o consentimento a qualquer momento, sem precisar haver justificativa, apenas avisando a pesquisadora responsável.

7. Meu(minha) filho(a) pode ser penalizado(a) caso ele(ela) não participe do estudo?

Não. Caso não queira a participação de seu(sua) filho(a), não haverá qualquer prejuízo à assistência que vem recebendo.

8. Terei acesso aos resultados do exame realizados?

Os resultados do exame serão entregues a você. É garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que queira saber antes, durante e depois da participação.

9. Existe algum custo para participar da pesquisa?

Não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela participação. Os exames serão feitos na rede pública de saúde.

10. Como posso entrar em contato com o pesquisador, caso tenha alguma dúvida?

Você poderá entrar em contato pelos telefones que constam ao fim deste termo, e se necessário, ao Comitê de Ética em Pesquisa CEP/SES: 33254955.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____, responsável pelo menor _____, declaro ter lido ou escutado as informações contidas neste documento e autorizo a participação dele(a) neste estudo que me foi apresentado.

Brasília, de _____ de 2010.

Representante legal: _____

RG: _____ Grau de parentesco: _____

Assinatura: _____

Pesquisadora responsável: Dra Clara Greidinger Campos Fernandes

Assinatura: _____

Telefone: 8131-9946

e-mail: claracampos@ibest.com.br

Colaboradora: Dra Elisa de Carvalho - Telefone: 3325-4457

APÊNDICE D – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE MANUTENÇÃO PARA O CONTROLE DA ASMA

Tabela 20 – Tratamento medicamentoso de manutenção para controle da asma

Tratamento medicamentoso de manutenção	Nº de pacientes	Percentual (%)
Sem tratamento	9	22,5
Formoterol + Budesonida	6	15,0
Beclometasona oral	16	40,0
Montelucaste	1	2,5
Formoterol + Budesonida/Montelucaste	3	7,5
Formoterol + Budesonida/Teofilina	1	2,5
Formoterol	1	2,5
Montelucaste + Budesonida	2	5,0
Montelucaste + Formoterol	1	2,5
Total	40	100,0

APÊNDICE E – PARÂMETROS DA PHMETRIA PARA DIAGNÓSTICO DE DRGE

Tabela 21 - Parâmetros da pHmetria para diagnóstico de DRGE

Parâmetros da pHmetria para diagnóstico de DRGE		Nº pacientes	Média	Desvio padrão	IC95%	p-valor
Índice de Refluxo	Sim	16	12,79%	5,72	9,74-5,83	<0,001
	Não	24	2,20%	1,77	1,45-2,95	
	Total	40	6,44%	6,48	4,36-8,51	
DeMeester	Sim	16	46,65	24,71	33,48-59,82	<0,001
	Não	24	7,28	5,91	4,79-9,78	
	Total	40	23,03	25,24	14,96-31,10	
IR em decúbito	Sim	16	15,36%	21,09	4,12-26,60	0,002
	Não	24	0,70%	1,41	0,11-1,30	
	Total	40	6,57%	15,00	1,77-11,36	
IR em ortostatismo	Sim	16	12,04%	4,63	9,47-14,60	<0,001
	Não	24	3,16%	2,22	2,22-4,10	
	Total	40	6,57%	5,48	4,80-8,35	
Nº de episódios de RGE > 5 minutos decúbito	Sim	16	2,63	2,75	1,16-4,09	<0,001
	Não	24	0,13	0,45	0,00-0,31	
	Total	40	1,13	2,14	0,44-1,81	
Índice de sensibilidade de sintomas	Sim	6	1,04	1,32	0,00-2,42	0,89
	Não	8	1,16	1,89	0,00-2,74	
	Total	14	1,11	1,61	0,00-2,04	
Índice de sintomas	Sim	6	16,01	17,92	0,00-34,81	0,85
	Não	8	13,75	24,33	0,00-34,09	
	Total	14	14,72	21,06	2,56-26,87	

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; RGE: Refluxo Gastroesofágico; IR: Índice de Refluxo; Nº: número; IC95%: Intervalo de Confiança 95%

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF

PARECER Nº 319/2009

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 422/09 – Avaliação da doença do refluxo gastroesofágico em pacientes pediátricos portadores de asma.

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 05/11/2011

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 010 de novembro de 2009.

Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

Ângela Maria/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904

BRASÍLIA - PATRIMÔNIO CULTURAL DA HUMANIDADE

ANEXO B – VALORES DE REFERÊNCIA

Quadro 7 – Valores normais de pico de fluxo expiratório na faixa etária pediátrica, conforme estatura

Estatura (cm)	Pico de fluxo expiratório (L/min)
109	147
112	160
114	173
117	187
119	200
122	214
124	227
127	240
130	254
132	267
135	280
137	293
140	307
142	320
145	334
147	347
150	360
152	373
155	387
157	400
160	413
163	427
165	440
168	454

Adaptado de Polgar (88).

Quadro 8 – Níveis séricos de imunoglobulina E, segundo a idade

Idade	Nível sérico de Imunoglobulina E, em UI/mL (IC95%)
4-5 anos	8,58 (1,07-68,9)
6-8 anos	12,89 (1,03-161,3)
9-10 anos	23,6 (0,98-570,6)
10-14 anos	20,07 (2,06-195,2)
> 14 anos	13,2 (1,53-114)

UI: unidades internacionais; IC95%: Intervalo de confiança 95%

Adaptado de Vernon HJT (120).