

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MEDICINA: PNEUMOLOGIA**

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DE PACIENTES ASMÁTICOS COM REFLUXO
GASTROESOFÁGICO APÓS TERAPIA COM PANTOPRAZOL**

LEANDRO HEUSI DOS SANTOS

**PORTO ALEGRE
2004**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MEDICINA: PNEUMOLOGIA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DE PACIENTES ASMÁTICOS COM REFLUXO
GASTROESOFÁGICO APÓS TERAPIA COM PANTOPRAZOL**

LEANDRO HEUSI DOS SANTOS

Dissertação apresentada por **Leandro Heusi dos Santos** para obtenção do GRAU DE MESTRE em Pneumologia.

Orientador:
Prof. Dr. Paulo Francisco G. Cardoso
Prof. Dr. Rogério Xavier

PORTO ALEGRE
2004

S237a Santos, Leandro Heusi dos

Avaliação da resposta de pacientes asmáticos com refluxo gastroesofágico após terapia com pantoprasol / Leandro Heusi dos Santos ; orient. Paulo Francisco G. Cardoso. – 2006.

78 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Asma 2. Refluxo gastroesofágico 3. Antiulcerosos 4. Benzimidazóis I. Silva, Fernando Antônio de Abreu e II. Título.

NLM: WF 553

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Aos meus familiares,
em especial a meus
pais, alicerces da
minha formação e
exemplos de dedicação
e idealismo.

Com amor, à minha
esposa Ana Flávia,
pelo companheirismo e
apoio incondicional a
realização deste
sonho.

AGRADECIMENTOS

Expresso minha gratidão e profundo respeito a todos que colaboraram com a realização deste trabalho.

- Aos pacientes, por toda a dedicação e paciência que me ofereceram.
- Ao meu orientador, Dr. Paulo F.G. Cardoso, que além dos ensinamentos teóricos, proporcionou-me exemplo de caráter e competência profissional.
- Aos professores do programa de pós-graduação em Medicina: Pneumologia, em especial ao Dr. José da Silva Moreira, pelos ensinamentos transmitidos.
- Aos meus colegas residentes, pela amizade e enriquecimento do convívio diário.

SUMÁRIO

1. Introdução	01
2. Revisão Bibliográfica	
• Asma	04
• DRGE	11
• Coexistência de asma e DRGE	22
3. Objetivos	30
4. Material e Métodos	31
5. Resultados	40
6. Discussão	47
7. Conclusões	54
8. Referências Bibliográficas	55
9. Anexos	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 = Características demográficas de ambos os grupos, no início do estudo.

Tabela 2 = Características clínicas e funcionais gastroenterológicas de ambos os grupos, no início do estudo.

Tabela 3 = Características clínicas respiratórias de ambos os grupos, no início do estudo.

Tabela 4 = Características funcionais respiratórias de ambos os grupos, no início do estudo.

Tabela 5 = Comparação entre as variáveis de DRGE, entre o fim e o início do estudo, para cada grupo, e entre os 2 grupos, ao final do estudo.

Tabela 6 = Comparação entre as variáveis de controle clínico da asma, entre o fim e o início do estudo, para cada grupo, e entre os 2 grupos, ao final do estudo.

Tabela 7 = Comparação entre as variáveis de qualidade de vida em asma e seus domínios, entre o fim e o início do estudo, para cada grupo, e entre os 2 grupos, ao final do estudo.

Tabela 8 = Comparação entre as variáveis funcionais respiratórias, entre o fim e o início do estudo, para cada grupo, e entre os 2 grupos, ao final do estudo.

Tabela 9 = Comparação entre algumas variáveis estudadas, entre os grupos com e sem SRAR, no início do estudo.

Tabela 10 = Comparação entre algumas variáveis estudadas, para o grupo com SRAR, entre o fim e início do estudo e entre os grupos ao final do estudo.

LISTA DE ABREVIATURAS

CPT =	Capacidade pulmonar total
CVF =	Capacidade vital forçada
DP ₂₀ =	Dose que provoca queda de 20% do VEF1
DRGE =	Doença do refluxo gastroesofágico
ECP =	Proteína catiônica eosinofílica
EDA =	Endoscopia digestiva alta
EEl =	Esfíncter esofágico inferior
EES =	Esfíncter esofágico superior
EPO =	Peroxidase eosinofílica
EUA =	Estados Unidos da América
FEF 25%-75% =..	Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada
GM-CSF =	Fator estimulador do crescimento de colônias de macrófagos e granulócitos
GPN =	Gotejamento pós-nasal
HRB =	Hiper-responsividade brônquica
IECA =	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IFN γ =	Interferon gama
IgE =	Imunoglobulina E
IL =	Interleucina
LESP =	Pressão do esfíncter esofágico inferior
MBP =	Proteína eosinofílica principal
MIP2 =	Proteína inflamatória macrofágica
PFE =	Pico do fluxo expiratório
PIP =	Ponto de inversão pressórica
REED =	Radiograma do esôfago, estômago e duodeno
RGE =	Refluxo gastroesofágico
SNC =	Sistema nervoso central
TBP =	Teste de broncoprovocação
TGF β =	Fator transformador de crescimento beta
TNF α =	Fator de necrose tumoral alfa
UESP =	Pressão do esfíncter esofágico superior
VEF ₁ =	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

RESUMO

Introdução: apesar dos inúmeros avanços no conhecimento existente na relação entre asma e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), ainda não está bem estabelecido se a terapia desta doença interfere inequivocamente no controle clínico da asma. **Objetivos:** determinar o efeito do tratamento da DRGE no controle clínico e funcional respiratório em indivíduos asmáticos e avaliar as características clínicas deste grupo de pacientes. **Métodos:** pacientes com diagnóstico de asma portadores de RGE documentados por pHmetria de 24 horas, foram avaliados por meio de questionários sobre sintomas respiratórios, digestivos e de qualidade de vida em asma, além de realizarem manometria esofágica, espirometria e pico de fluxo expiratório seriado antes e após o estudo. Quarenta e nove indivíduos que apresentavam RGE patológico na pHmetria esofágica de 24 horas foram selecionados e participaram de um ensaio clínico terapêutico com pantoprazol 40 mg, controlado com placebo de modo randomizado, duplo-cego e paralelo, por 12 semanas consecutivas. **Resultados:** Quarenta e quatro indivíduos completaram o estudo, sendo 22 em cada grupo. Houve uma melhora significativa no escore de sintomas respiratórios bem como na qualidade de vida no grupo que utilizou medicamento. Os parâmetros funcionais respiratórios não se alteraram com os diferentes tratamentos. **Conclusões:** Neste estudo, o tratamento efetivo do RGE melhorou a qualidade de vida, determinou diminuição dos sintomas em asma de maneira significativa no grupo que utilizou medicamento, contudo sem alterar os parâmetros funcionais. Não foi possível detectar características clínicas que diferenciassem aqueles pacientes que obtiveram melhora.

ABSTRACT

Introduction: despite the all existing data and knowledge regarding the association between asthma and gastroesophageal reflux disease(GERD), it has not been well established whether treatment of GERD interferes and improves the clinical control of asthma. **Objectives:** to determine if medical treatment of GERD influences in the clinical outcome, symptoms and respiratory function of asthmatic patients as well as whether there any detectable clinical characteristics of such patients. **Methods:** asthmatic patients who signed an informed consent, entered the study after pathologic gastroesophageal reflux was documented by abnormal 24-hour esophageal pH study. Patients we then randomized into two groups (n=22 each) to a double blind, placebo controlled study of pantoprazol(40mg once daily) for 12 consecutive weeks. Patients were assessed by pulmonary function tests, quality of life in asthma and reflux related symptoms questionnaires. **Results:** 44 patients completed the study period. There was an improvement in the scores of respiratory symptoms as well as in the quality of life in the patients who received pantoprazol as opposed to placebo. On the other hand, there were no significant differences in the pulmonary function tests between groups either in the beginning or towards the end of the study. **Conclusions:** this study showed that effective treatment of gastroesophageal reflux in asthmatic patients does improve quality of life and yields to significant reduction in the symptoms of asthma, although it does not improve pulmonary function. The present data was unable to detect any clinical features of patients that could identify those who would benefit treatment.

1 INTRODUÇÃO

Os sistemas respiratório e digestivo possuem muitas similaridades e encontram-se separados anatomicamente pela epiglote, pleura e diafragma. Ambos tem a mesma origem embrionária, suprem o organismo de substâncias essenciais à vida, são fundamentais para a eliminação de produtos do nosso metabolismo e servem de interface com o meio ambiente. Em condições fisiológicas estes sistemas permanecem estruturalmente distintos e funcionando de forma integrada para manter a homeostase. Entretanto, alterações fisiopatológicas de um sistema podem refletir sobre o outro, como ocorre por exemplo, com a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e asma brônquica.

A prevalência de doenças acometendo estes sistemas é elevada. Estima-se que a asma acometa 10% da população adulta³ e por outro lado, em inquéritos epidemiológicos, o relato de pirose ocasional chega a 58%, e em até 7% diariamente nos adultos.⁴⁹

A asma brônquica é uma doença crônica das vias aéreas que se caracteriza pela presença de obstrução ao fluxo aéreo reversível espontaneamente ou com o tratamento, inflamação, aumento da reatividade das vias aéreas a diversos estímulos (hiper-reatividade brônquica) e episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, sensação de aperto no peito e tosse principalmente à noite ou pela manhã, ao acordar. Os fatores considerados desencadeantes desta resposta brônquica são: alergia, infecção, exercícios físicos e, mais recentemente, refluxo gastroesofágico (RGE).³

O refluxo gastroesofágico patológico é geralmente caracterizado pela presença de sensação de queimação retroesternal e regurgitação ácida secundária a disfunção do esfíncter esofágico inferior, que se encontra com baixa pressão ou com relaxamento transitório inadequado e dissociado da deglutição.⁷⁶

Em 1892, Sir William Osler foi quem primeiro descreveu a associação entre piora da asma e distensão abdominal. Em seu livro, ele descreveu, “severos paroxismos de asma podem ser induzidos por sobrecarga do estômago ou pela ingestão de certos tipos de alimentos”.⁸ Contudo, somente após a publicação de

Kennedy em 1962 foi que a associação entre asma e RGE despertou o interesse da comunidade científica.¹⁰⁷

Nas últimas décadas, avolumaram-se os estudos associando a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com manifestações respiratórias e otorrinolaringológicas.⁴⁴ Tal fato pode ser ilustrado pelo crescimento exponencial do número de publicações nas últimas décadas. A combinação dos termos asma e RGE revelam mais de 500 citações na literatura médica até o momento. Observamos a ocorrência de 2 citações por ano entre 1966 e 1980, crescendo para 20 por ano entre 1991 e 1995 e 79 citações somente no ano de 2000. Apesar da forte associação entre estas duas doenças, poucos tópicos na literatura médica atual são tão controversos como a natureza da relação entre asma e DRGE.¹⁰

Existem alguns pontos que demonstram uma relação inequívoca de causa-efeito entre estas doenças. Pacientes com DRGE possuem uma alta prevalência de asma quando comparados com indivíduos sem DRGE, vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que aproximadamente 50% a 80% de pacientes com asma, independente do uso de broncodilatadores, têm sensação de ardor retroesternal, apresentam refluxo ácido patológico e/ou uma frequência elevada de episódios de refluxo, quando comparados com indivíduos normais. Ademais, 40% destes pacientes podem apresentar esofagite de refluxo.⁹⁶

Além disso, existem mecanismos fisiopatológicos bem documentados que ajudam a explicar como estas doenças interagem (isto é, refluxo ácido no esôfago exacerbando asma). Estudos em animais^{69,100} e em humanos⁴³, tem demonstrado que DRGE pode agravar a asma por um dos seguintes mecanismos: (1) microaspiração, (2) reflexo vagal e (3) aumento da reatividade brônquica.

Contudo, se DRGE causa asma, a terapia anti-refluxo tanto medicamentosa quanto cirúrgica, deveria melhorar ou mesmo resolver os sintomas respiratórios em alguns destes pacientes. Neste ponto, ainda existem muitas controvérsias na literatura. Em uma metanálise publicada em 1983⁶ reunindo 12 estudos sobre a terapia anti-refluxo envolvendo 326 pacientes asmáticos, foi demonstrado que os pacientes apresentavam melhora evidente nos seus sintomas respiratórios, apesar de melhora apenas discreta da função pulmonar. Uma outra revisão sistemática mais recentemente publicada por Gibson et al⁴¹ conclui que o tratamento da DRGE não revelou benefício consistente nos pacientes asmáticos.

Entretanto, os próprios autores destas revisões ressaltam que dos estudos relatados, a maioria tinha amostragem pequena, tratamento inadequado, seja na dose da medicação, no tempo de tratamento ou nos critérios para definir tratamento. Vários estudos apresentavam falhas metodológicas, isso sem incluir aqueles sem grupo controle. Ademais, a própria heterogeneidade das populações alvo escolhidas, as diferenças de tempo e dose de remédios além dos diversos critérios de resposta, dificultam uma avaliação em conjunto dos desfechos clínicos propostos. A falta de melhora na função pulmonar, quase unânime nas citações acima, pode indicar que o tempo de tratamento não tenha sido suficientemente adequado. Fato demonstrado quando se avaliam os estudos com tratamento cirúrgico⁶⁶ ou com terapia medicamentosa prolongada⁴², que apresentam resultados favoráveis na função pulmonar em alguns pacientes.

O presente estudo visa analisar de forma sistemática e prospectiva a resposta clínica/funcional de indivíduos asmáticos à terapia anti-refluxo com ablação ácida, utilizando Pantoprazol 40 mg/dia por um período de três meses de seguimento.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Asma

Asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento².

Os sintomas resultam da broncoconstrição causada por diversos mediadores que agem sobre uma via aérea vulnerável, que responde de uma maneira exagerada a esses estímulos. É uma doença multicausal, resultado da interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas e do processo inflamatório crônico, muitas vezes responsável pela perpetuação das manifestações clínicas e da obstrução.^{15,21}

Segundo o National Heart, Lung and Blood Institute³, a asma brônquica, é encontrada em aproximadamente 5% a 10% da população. De acordo com os critérios clínicos e funcionais utilizados para o diagnóstico de asma e com as características populacionais, este percentual pode se modificar. Estudo multicêntrico (International Study for Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC) realizado em 56 países mostrou uma variabilidade de asma ativa de 1,6% a 36,8%, estando o Brasil em 8º lugar, com uma prevalência média de 20%.⁶

A maioria dos asmáticos tem doença leve e intermitente, cerca de 5% a 10% apresentam doença grave e aproximadamente 20% a 25% dos asmáticos, apresentam sintomas persistentes, necessitando de terapia contínua.¹⁰³

Aproximadamente 50% de todos os asmáticos, começam a apresentar sintomas típicos da doença, antes dos 5 anos de idade e um quarto deles, só após os 40 anos.¹⁰⁵

Quanto ao sexo, a prevalência de asma brônquica é variável. Na infância até os 10 anos de idade, a asma é mais freqüente em crianças do sexo masculino quando comparadas às do sexo feminino (2:1). Na adolescência a prevalência de asma quanto ao sexo, se iguala ou pode ser superior no sexo feminino e na idade adulta, ocorre uma predominância do sexo feminino.³¹

A crescente prevalência da doença nas últimas décadas tem sido atribuída a fatores ambientais tais como alérgenos domésticos e não domésticos, agentes ocupacionais inalados, drogas, alimentos, poluição, tabagismo, infecções virais⁵ e estruturais, como obesidade.⁹⁸

A mortalidade vem também aumentando consideravelmente, a despeito do maior conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos e do aumento da disponibilidade dos recursos terapêuticos, inclusive pela divulgação de consensos e guias de tratamento voltados aos médicos generalistas e pacientes em diversos países.³

Além dos fatores supracitados, o exercício físico, mudanças climáticas, hiperventilação, distúrbios psíquicos e várias outras condições agem como fatores de risco para exacerbações de asma.⁵ A atopia e a exposição ambiental podem predispor e provocar rinite e sinusite, contribuindo também como fatores de risco e desencadeantes para a asma. Outro fator que pode estar associado à asma é o refluxo gastroesofágico.

Fisiopatologia

Apesar de inúmeros estudos já realizados sobre a patogênese da asma, ainda não foram totalmente estabelecidos os fatores que a determinam, bem como os mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Durante muitos anos se atribuiu a dificuldade respiratória dos pacientes asmáticos única e exclusivamente a uma contração exagerada e paroxística da musculatura lisa da parede dos brônquios. Atualmente sabe-se que a inflamação da mucosa, em toda a extensão da árvore respiratória, constitui o mais importante fator fisiopatogênico da asma.⁸⁸ Esta inflamação é resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas.

Estudos microscópicos da via aérea de pacientes asmáticos demonstram infiltração inflamatória extensa no lúmem e na mucosa brônquica, onde participam eosinófilos e mastócitos, desempenhando papel preponderante no desencadeamento e perpetuação da inflamação, este processo inflamatório é notado mesmo em pacientes com asma de início recente, em formas leves da doença ou em assintomáticos.⁶⁵

Atualmente propõe-se que a inflamação na asma, ocorra após inalação de um antígeno, o qual é reconhecido por células apresentadoras de antígeno

(macrófagos), estes, permitem o reconhecimento do antígeno pelos linfócitos T e mastócitos. Os linfócitos T exibem dois fenótipos Th1 e Th2, estando o último, mais implicado na manutenção do processo inflamatório crônico encontrado na asma. Após o reconhecimento do antígeno, os linfócitos Th2 passam a produzir várias citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e fator estimulador do crescimento de colônias de granulócitos e macrófagos GM-CSF). Concomitantemente, ocorre produção de IgE por linfócitos B e permanência do processo inflamatório pelos linfócitos Th2, os quais também são capazes de recrutar eosinófilos, mastócitos e basófilos.⁴⁵

As principais citocinas envolvidas na asma são a IL-4 e a IL-5. A IL-4 aumenta a síntese de IgE pelos linfócitos B. A IgE sensibiliza os mastócitos das vias aéreas, e estes já sensibilizados pela IgE, em contato com um antígeno, liberam diversos mediadores (pré-formados, neoformados e as citocinas sintetizadas de novo). Os pré-formados são a histamina e a endotelina, capazes de causar broncoconstricção. Os neoformados são os leucotrienos, que resultam da via da lipoxigenase, do metabolismo do ácido araquidônico e também ocasionam inflamação e broncoconstricção. As citocinas sintetizadas de novo (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa -TNF α , fator transformador de crescimento beta - TGF β , interferon gama - IFN γ e proteína inflamatória macrofágica – MIP2) são responsáveis pelo recrutamento e ativação de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos e linfócitos. A IL-5, principal citocina envolvida na inflamação crônica, recruta e ativa eosinófilos. Estes, por sua vez, liberam as proteínas eosinofílicas (proteína eosinofílica principal – MBP, proteína catiônica eosinofílica – ECP e peroxidase eosinofílica – EPO) as quais têm a capacidade de estimular a degranulação de mastócitos e basófilos, o descolamento do epitélio brônquico e a secreção de muco pelas glândulas mucosas. Os eosinófilos ainda têm a capacidade de produzir citocinas e quimiocinas causando dano celular e contribuindo para a permanência da inflamação crônica nas vias aéreas.^{11,81} Esta inflamação crônica ocasiona alterações estruturais persistentes, caracterizando o remodelamento das vias aéreas.¹⁴

No remodelamento, a fibronectina e os colágenos I, III e V se depositam na membrana basal reticular, causando espessamento da mesma e resultando em irreversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo.⁷³

Além da inflamação, a hiper-responsividade brônquica (HRB) também é um importante fator na patogênese da asma, porém nem sempre ocorrem simultaneamente pois em alguns pacientes a HRB pode persistir, mesmo após controle da inflamação com o tratamento da asma. Nestes casos, acredita-se que o remodelamento seja responsável pela permanência da hiper-responsividade brônquica.⁴⁶

Avaliação Diagnóstica

O diagnóstico da asma na prática clínica deve ser baseado em condições clínicas e funcionais.³ Pacientes com asma apresentam um ou mais dos seguintes sintomas: dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã. Esses sintomas são episódicos, variáveis e provocados por estímulos alérgicos ou não, como exposição ao ar frio, exercício ou irritantes e costumam melhorar espontaneamente ou pelo uso de medicações específicas como broncodilatadores e anti-inflamatórios. A tosse crônica, predominantemente noturna com ou sem limitação ao fluxo de ar pode ser um sintoma isolado em muitos pacientes com asma.⁵

Na asma, os sintomas surgem, caracteristicamente, de forma cíclica, em agudizações da doença (embora nas formas graves eles possam ser permanentes). É comum a detecção de fatores precipitantes ou agravantes: infecção respiratória viral ou bacteriana, exposição a alérgenos ambientais ou ocupacionais (pólenes, fungos, ácaros, pêlos de animais, fibras de tecidos etc.), exposição a irritantes (fumo, poluição do ar, aerossóis etc.), drogas (aspirina, anti-inflamatórios não hormonais, beta-bloqueadores), alterações climáticas, ar frio, alterações emocionais (riso, ansiedade), exercícios. Os pacientes asmáticos geralmente apresentam história familiar de asma ou de outra doença atópica.

O exame físico pode ser totalmente normal nos pacientes fora de crise. Em função da coexistência freqüente de rinite alérgica e/ou sinusite, podem ocorrer rinorréia, rinorréia posterior, polipose nasal, eczema flexural. Naqueles com formas mais graves da doença podemos encontrar sinais de hiperinsuflação do tórax. Nas agudizações, os sibilos e o prolongamento do tempo expiratório são achados característicos, que refletem a obstrução brônquica, embora não traduzam, necessariamente, a gravidade da crise⁷

A avaliação da função pulmonar possibilita quantificar o grau de obstrução brônquica, sendo portanto utilizada para diagnóstico e para o manejo dos pacientes portadores de asma, além de contribuir para avaliação da gravidade da doença e da resposta ao tratamento. A avaliação funcional é realizada através dos principais testes: espirometria com prova farmacodinâmica, medida seriada do pico de fluxo expiratório (PFE) e testes de broncoprovocação.

A espirometria avalia objetivamente o grau de limitação ao fluxo aéreo, sendo útil especialmente na monitoração de asmáticos moderados e graves. A espirometria também é utilizada para avaliar a resposta ao tratamento, sendo importante na decisão da troca de medicação ou de sua dose. A obstrução das vias aéreas é caracterizada por redução do VEF1 (inferior a 80% do previsto) e da relação VEF1/CVF (inferior a 75 em adultos e a 86 em crianças). Na asma, a obstrução ao fluxo aéreo desaparece ou melhora significativamente após uso de broncodilatador. Além disto, aumentos espontâneos do VEF1 (de 20% e excedendo 250ml), no decorrer do tempo ou após uso de corticosteróides, também são achados indicativos de asma.⁵

O pico de fluxo expiratório (PFE) medido através de medidores portáteis, também faz parte da avaliação funcional dos pacientes asmáticos, tendo utilidade tanto para diagnóstico, avaliação da gravidade, bem como monitorização do tratamento. A variação diurna exagerada do PFE pode ser utilizada para documentar a obstrução variável do fluxo aéreo. A diferença percentual média entre a maior de três medidas de PEF efetuadas pela manhã e à noite com amplitude superior a 20% em um período de 2 a 3 semanas demonstra a variabilidade da obstrução que caracteriza a asma. Além disto, aumento de 20% nos adultos e de 30% nas crianças no PFE, 15 minutos após uso de beta2 de curta duração também auxilia no diagnóstico dessa enfermidade. O PFE é ainda importante na monitorização dos pacientes, especialmente naqueles com maior gravidade. Sua medida é um parâmetro essencial, especialmente nos casos de doença grave e para os pacientes com má percepção dos sintomas, pois podem usar a redução do PFE como sinal de alerta para a busca do recurso médico.⁸³

Os testes de broncoprovocação são úteis em indivíduos com história compatível com asma mas com espirometria normal e ausência de reversibilidade ao uso de broncodilatador, podendo então o diagnóstico ser confirmado através da demonstração de hiper-responsividade das vias aéreas. Nestes casos, o exame

pode ser feitos através do exercício ou com agentes broncoconstritores (metacolina, histamina, carbacol) quando apresenta alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo para o diagnóstico de asma.³

Tratamento

A confirmação do componente inflamatório da asma nas últimas décadas, bem como o parcial, crescente e progressivo entendimento da complexa linguagem celular que comanda as manifestações clínicas do asmático forçou os profissionais da saúde a reformularem o conceito de tratamento desta doença. Hoje o tratamento ideal contempla, além de medicamentos, técnicas de utilização da via inalatória, planos de ação nas situações estáveis e de exacerbação e programas de educação sobre a doença para pacientes e familiares.

Quanto ao tratamento farmacológico da asma, este tem se baseado no uso de medicações de controle e de alívio dos sintomas, tradicionalmente também conhecidas como terapia anti-inflamatória e broncodilatadora respectivamente.^{2,4}

Os corticosteróides interrompem o desenvolvimento da inflamação e tem ação profilática. O corticosteróide inalatório é o tratamento de primeira escolha no manejo do paciente com asma persistente leve, moderada ou grave. O tratamento com corticosteróide inalatório reduz de forma significativa os sintomas, a hiper-responsividade da via aérea a diferentes estímulos, a necessidade de beta2-agonista de curta ação, o número de hospitalizações por asma e a mortalidade. Podem ser usados com segurança em crianças, idosos e gestantes¹¹. A terapia inalatória com corticosteróides na asma só foi possível com a introdução de agentes que reuniram máxima potência tópica e mínima biodisponibilidade sistêmica. Os corticóides inalatórios disponíveis apresentam algumas diferenças na biodisponibilidade e potência tópica. A partir do conhecimento dessas diferenças de potência, as doses equivalentes podem ser calculadas. As doses a serem usadas devem sempre levar em consideração os parâmetros clínicos de controle da doença, devendo ser reduzidas até o mínimo necessário para manter o paciente com função pulmonar normal ou próximo do normal, maior número de dias livres de sintomas, melhor desempenho de atividades. Consideram-se doses baixas/médias de corticosteróides inalatórios as inferiores a 800 mcg de beclometasona/dia em adultos e 400 mcg/dia em crianças e doses altas aquelas acima desses valores. Os corticosteróides inalatórios são usualmente utilizados 2 vezes ao dia. Em pacientes

graves, ou durante exacerbações, a frequência poderá ser elevada para 3 ou 4 vezes ao dia. Enquanto a redução dos sintomas é rápida, melhora significativa da inflamação e da função pulmonar ocorrem em dias ou semanas, e a modificação da HR, ao longo de vários meses.

Os broncodilatadores mais utilizados na prática clínica são os beta2-agonistas, que podem ser classificados em de curta duração, como o salbutamol, a terbutalina e o fenoterol, além dos de longa ação, como o slameterol e o formoterol. Os beta2-agonistas de curta ação têm um efeito broncodilatador por um período de 4 a 6 horas. Representam a primeira escolha para o alívio dos sintomas da asma aguda, devendo ser utilizados de forma intermitente, quando necessário. O seu uso como tratamento isolado de manutenção não é recomendado, inclusive o uso freqüente dessa droga indica a necessidade de se iniciar ou ajustar o tratamento de manutenção do paciente. O uso contínuo da droga pode provocar tolerância, com perda do efeito broncoprotetor.⁵

Os beta2-agonistas de curta ação têm um efeito broncodilatador por um período de 4 a 6 horas. Representam a primeira escolha para o alívio dos sintomas da asma aguda, devendo ser utilizados de forma intermitente, quando necessário. O seu uso como tratamento isolado de manutenção não é recomendado, inclusive o uso freqüente dessa droga indica a necessidade de se iniciar ou ajustar o tratamento de manutenção do paciente. O uso contínuo da droga pode provocar tolerância, com perda do efeito broncoprotetor.

Os antileucotrienos têm efeito antiinflamatório e, com uso prolongado, reduzem a hiper-responsividade das vias aéreas. Sua indicação deve ser considerada em pacientes com asma persistente ou com sintomas induzidos por exercício. Seu efeito broncodilatador é modesto, lento e inferior ao obtido com os beta2 agonistas, embora possa ser aditivo a estes. Alguns estudos demonstraram que, em pacientes com asma de maior gravidade, os antileucotrienos permitem a redução do corticosteróide inalado, sem perda do controle da doença, particularmente em asmáticos com sensibilidade à aspirina. Embora alguns casos de vasculite de Churg-Strauss tenham sido descritos com o emprego de antileucotrienos em pacientes que interromperam o uso de corticosteróides orais, não há muitas referências de outros efeitos adversos importantes. Os agentes em uso clínico no Brasil são montelukaste e zafirlucaste (antagonistas dos receptores).^{24,90}

As xantinas são broncodilatadores de baixa potência que possuem uma margem terapêutica muito estreita, devendo ser monitorizada de forma sistemática. Apesar de apresentar também um possível efeito antiinflamatório, equiparável à dose baixa de beclometasona⁷, as xantinas são uma alternativa apenas secundária para o tratamento de manutenção da asma, especialmente em pacientes mais graves que já estejam utilizando outras drogas, em doses altas, sem controle satisfatório da doença.⁸⁹

2.2 Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)

Definição e epidemiologia

Define-se como doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) o conjunto de sinais, sintomas e qualquer dano tecidual da mucosa esofágica, decorrentes do deslocamento do conteúdo gástrico, em direção ao esôfago.²⁰ A DRGE possui três formas de apresentação: sintomas típicos, sintomas atípicos e complicações. Os sintomas típicos, também chamados de manifestações esofágicas da DRGE, resumem-se às sensações definidas como pirose e regurgitação. Os sintomas atípicos, considerados como manifestações extraesofágicas, somam uma variedade de sintomas como por exemplo a dor torácica não cardiogênica e as manifestações otorrinolaringológicas (laringites, faringites e rinosinusites). Ocorrem ainda as manifestações respiratórias propriamente ditas, tais como as pneumonias de repetição, síndromes aspirativas e bronquiectasias. Dentre as mais freqüentemente encontradas estão a asma brônquica e a tosse crônica.¹⁰

As complicações da DRGE incluem a esofagite com erosão ou ulceração, e as estenoses esofágicas com conseqüente disfagia. Tais complicações podem acompanhar-se de manifestações crônicas da esofagite, dentre as quais a metaplasia epitelial, conhecida como esôfago de Barrett, situa-se entre as mais freqüentes.⁶⁴

O termo refluxo gastroesofágico refere à passagem de material ácido proveniente do estômago, para o interior do esôfago e eventualmente para faringe e vias aéreas. O RGE é considerado o principal fator desencadeante da DRGE podendo ser classificado em RGE fisiológico e patológico. O RGE fisiológico

corresponde ao retorno do conteúdo gástrico para o esôfago, o qual não é capaz de produzir sintomas ou injúria à mucosa esofágica, sendo encontrado em indivíduos normais. O RGE patológico ocorre quando o material ácido refluído do estômago, desencadeia sintomas e/ou ocasiona esofagite que resulta de alterações estruturais da parede esofágica.²³

Sendo assim, a DRGE também pode ser definida como uma enfermidade oriunda do desequilíbrio dos fatores defensivos e agressivos envolvidos no RGE, podendo se manifestar como esofagite de refluxo e suas complicações locais ou extraesofágicas, ou como RGE patológico sem esofagite.⁷⁷

Considerada como a enfermidade benigna mais comum do esôfago, equivalendo a aproximadamente 75% do total das doenças esofágicas, a DRGE é encontrada freqüentemente na prática clínica.¹⁶ Porém estimativas quantitativas da real prevalência desta patologia ainda são difíceis devido à escassez de estudos epidemiológicos. Um grande estudo e ainda constantemente citado mesmo após 25 anos da sua realização, avaliou através de um questionário 1004 indivíduos, e encontrou pirose como ocorrência diária em 7% destes pacientes, semanalmente em 21% e mensalmente em 36%.⁷⁹ Uma outra investigação também de grande casuística, confirmou os achados deste estudo. Locke et al.⁶⁸, enviaram um formulário a 2200 adultos. Num total de 1511 pessoas que responderam completamente a estes formulários, a prevalência de pirose e regurgitação ácida foi de 42% no último ano, com 17,8% reportando estes sintomas na última semana. Os resultados deste estudo, mostraram que pirose ou regurgitação, estava presente em 19,8% na população estudada, no mínimo uma vez por semana e em 58,7%, uma vez por mês.

Apesar disto, a grande maioria dos pacientes que sofrem de DRGE, não procura auxílio médico, por serem estes assintomáticos ou apresentarem sintomas intermitentes, levando Castell em 1995 a criar uma analogia utilizando-se do formato de um iceberg para a representação dos sintomas típicos da DRGE²⁰. Esta analogia serve bem ao propósito de exemplificar o fato de que, apesar de serem portadores de refluxo patológico e até mesmo de complicações, a grande maioria dos pacientes apresenta poucas manifestações clínicas, passando assim despercebidos. Isto tem impacto epidemiológico importante uma vez que na DRGE a detecção precoce seria capaz de reduzir significativamente o número de complicações.

As manifestações extraesofágicas ou sintomas atípicos da DRGE, são atualmente reconhecidos como problema clínico significativo devido a sua elevada prevalência e seu diagnóstico nem sempre simples de ser estabelecido. Estima-se que 80% dos pacientes com pirose, também apresentam algum sintoma atípico.⁵⁹ Em estudo já citado, Locke encontrou nos pacientes com pirose, 9% de asmáticos e 20% com manifestações de bronquite. Tais números escalam verticalmente quando se verifica a associação entre DRGE e outras manifestações clínicas respiratórias, fatos estes que têm motivado grande interesse no meio científico.

Ainda cabe ressaltar que a frequência e a severidade da DRGE parecem aumentar com a idade. Um estudo demonstrou que pacientes acima de 65 anos apresentavam mais esofagite erosiva quando comparados com aqueles de menor idade (81% vs 47%) a despeito da similar frequência e intensidade dos sintomas em ambos os grupos.⁹⁷

Fisiopatologia

A gênese da DRGE é considerada multifatorial e consiste primariamente em uma interação, tanto entre fatores esofagianos como gástricos. O entendimento destas perturbações fisiológicas torna-se importante no desenvolvimento de roteiros diagnósticos e de novos tratamentos para esta doença.

Por quase duas décadas se atribuiu como principal mecanismo implicado na patogênese da DRGE, a redução do tônus do esfíncter esofágico inferior (EEI), contudo, outros fatores vem recebendo papel de destaque neste contexto. Sobre este aspecto, muitos autores têm enfatizado a importância do relaxamento transitório do EIE (RTEIE) como o principal responsável pelos episódios de refluxo fisiológico e pela maioria dos episódios de refluxo patológico⁵⁹. Entende-se por RTEIE a queda da pressão do EIE, para valores próximos da pressão intragástrica, não associados aos complexos peristálticos primários, que são induzidos pela deglutição. A distensão do estômago, ou a presença de líquidos e alimentos na faringe, estimulam o RTEIE; enquanto, o decúbito, estresse, anestesia e o sono suprimem estes episódios. Em seu estudo, Mittal⁷⁵ demonstrou que o RTEIE, mais do que a hipotonia do EEI, foi a causa mais comum de eventos de refluxo, tanto em pacientes normais como naqueles com DRGE. Também em 1998, Dent²⁵ descreveu que em pacientes com esofagite leve ou DRGE sem esofagite, o principal mecanismo envolvido na gênese da DRGE era o RTEIE, já naqueles portadores de esofagite

severa o mecanismo patogênico mais comum seria a hipotonia ou mesmo a ausência de tônus do EEI.

Por conseguinte, outros fatores menos freqüentes podem ser responsáveis pelo surgimento desta enfermidade. Alguns trabalhos têm relatado que a suscetibilidade ao refluxo se deva a correlação entre hipotonia do EEI e hérnia de hiato⁹³, muito embora, a hérnia hiatal por si só, sabidamente não é suficiente para o desenvolvimento de esofagite de refluxo. Além disso, um defeito no clareamento ácido esofágico e alterações na resistência da mucosa esofágica poderia contribuir para a patogênese da DRGE. Outro fator muitas vezes relacionado com a patogênese da DRGE, diz respeito a necessidade da presença de conteúdo gástrico (principalmente ácido, além de pepsina e bile) no esôfago, para o surgimento de dano esofágico²², contudo, estudos falham em demonstrar evidência inequívoca da presença de hipersecreção ácida gástrica neste grupo de indivíduos com DRGE.¹⁰² Recentemente, vem surgindo na literatura um interesse crescente no potencial papel de proteção da infecção por *Helicobacter pylori* no desencadeamento da DRGE, como sugerido por Csendes²² que avaliou 236 pacientes com DRGE e 190 controles e observou uma prevalência desta infecção significativamente menor em indivíduos com DRGE quando comparados com indivíduos normais com a mesma faixa etária (27% vs 75%).

Avaliação Diagnóstica

A DRGE é uma doença de múltiplas faces. Não existe nenhum teste diagnóstico que seja infalível ou capaz de assegurar a relevância dos sintomas em um caso individual. A acurácia dos exames é relativamente baixa e mesmo a pHmetria prolongada do esôfago, considerada por muitos o padrão-ouro, especialmente para as manifestações extra-esofágicas, está sujeita a críticas devido a variações em sua sensibilidade e reprodutibilidade.^{84,86}

Portanto a estratégia investigativa da DRGE, deve constar de uma anamnese minuciosa e dirigida para os sintomas do paciente, seguidos de exames complementares solicitados de forma criteriosa iniciando-se sempre pelo menos invasivo, mais simples e de menor custo.¹⁷

Anamnese

Considerada etapa inicial e indispensável na investigação da doença do refluxo gastroesofágico, a anamnese deve ser detalhada e voltada para os sintomas inerentes a DRGE, tais como pirose, regurgitações ácidas e alimentares, dispepsia, disfagia e plenitude pós-prandial incluindo os períodos em que ocorreram os sintomas, sua frequência, intensidade, fatores atenuantes e agravantes.²⁰ Devem ainda ser investigados os sintomas atípicos da DRGE tais como dor torácica, manifestações respiratórias e otorrinolaringológicas, correlacionando-os sempre que possível aos sintomas típicos na eventualidade destes estarem presentes.

Métodos de imagem

O estudo radiológico contrastado do esôfago, estômago e duodeno (REED), deve preceder os demais exames na investigação da DRGE devido a sua simplicidade, baixo custo e capacidade de detectar alterações morfológicas do órgão. Através da utilização de manobras posturais e de esforço, o REED permite a identificação de hérnias hiatais, estenoses e refluxo gastroesofágico.⁶³ A detecção de RGE pelo REED tem valor diagnóstico limitado, uma vez que apenas 60% dos pacientes severamente sintomáticos e 25% dos não sintomáticos, apresentam RGE radiologicamente demonstrável.⁸⁶ O REED apresenta uma sensibilidade de 40% a 50% e especificidade de 85% a 90%, para o diagnóstico da DRGE.¹⁹ Apesar do REED fornecer detalhes anatômicos e funcionais relevantes na investigação das doenças do esôfago possui baixa sensibilidade. Portanto, o achado de um exame normal não afasta a possibilidade de RGE patológico, sendo necessários outros métodos diagnósticos mais precisos .

A cintilografia tem sido utilizada para documentar e quantificar refluxo gastroesofágico. Este método consiste na utilização do tecnécio 99 como marcador radioativo para detectar o refluxo, podendo ser realizado com o paciente em repouso ou submetê-lo a manobras provocativas como Valsalva e compressão abdominal graduada com o objetivo de avaliar a competência da barreira anti-refluxo. Kaul⁶¹ estudando portadores de esofagite com cintilografia, encontraram uma sensibilidade de 85%, validando o método para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico. Em estudo posterior, os mesmo autores⁶⁰ avaliaram 40 pacientes com esofagite endoscópica submetidos a cintilografia com tecnécio 99 e encontraram 100% de sensibilidade, 77% de especificidade e 95% de acurácia para diagnóstico de

esofagite. Entretanto, apesar de proposto como método de alta sensibilidade para diagnosticar RGE, a confiabilidade da cintilografia tem sido contestada em alguns estudos. Jenkins et al⁴⁸ estudaram com cintilografia 15 portadores de esofagite endoscópica severa, encontrando uma baixa sensibilidade com este método, não o recomendando portanto para diagnóstico de DRGE. Isaacs et al⁴⁷ estudando pacientes com DRGE, obtiveram uma sensibilidade de 48% apenas, para cintilografia, como método diagnóstico para refluxo.

Endoscopia Digestiva Alta

A endoscopia digestiva alta (EDA) é o recurso diagnóstico mais utilizado para a verificação das lesões da mucosa esofágica, apresentando baixa sensibilidade e alta especificidade. Fuchs et al em 1987, utilizando EDA para diagnóstico de esofagite de refluxo, encontraram uma sensibilidade de 62%.⁴⁰ Csendes et al²² encontraram 63% de sensibilidade, achado confirmado mais tarde por Shay et al¹⁰⁸ que detectaram 64% de sensibilidade da EDA para diagnosticar esofagite. Caso a endoscopia demonstre a presença de esofagite, o diagnóstico de DRGE é realizado com 95% de certeza⁵⁵. Entretanto, apesar da endoscopia apresentar uma sensibilidade superior se comparada a radiologia contrastada para diagnóstico de DRGE, a demonstração de ulcerações indicativas de esofagite péptica nem sempre está presente uma vez que em aproximadamente 40% dos pacientes portadores de RGE patológico, a endoscopia digestiva pode ser normal⁵⁵. Winters et al¹⁰⁹ demonstraram que apenas 34% dos pacientes com pirose apresentavam esofagite detectável à endoscopia. Segundo Johnson & DeMeester, apenas 54% dos pacientes que apresentam RGE patológico à phmetria, possuem anormalidades na mucosa esofágica à endoscopia digestiva⁵¹. Além disso, naqueles pacientes com manifestações atípicas da DRGE, a EDA não demonstra boa acurácia, já que a presença de esofagite erosiva não costuma estar presente em pacientes com dor torácica⁵⁸, asma⁶⁶ e tosse.

Porém, devido à disponibilidade da EDA na maioria dos centros, esta é freqüentemente indicada como primeiro exame na seqüência de investigação do paciente que apresenta sintomas característicos de DRGE. Esta conduta freqüentemente priva o endoscopista de informações importantes fornecidas pelo estudo radiológico contrastado, além de induzir a impressão errônea de que o paciente não possui RGE patológico quando o exame é normal.¹⁷

Esofagomanometria

Na avaliação manométrica do EEI na DRGE, três alterações podem ser encontradas: hipotonia do esfíncter esofágico inferior, relaxamento espontâneo ou transitório do EEI e ausência ou encurtamento do segmento intra-abdominal do esfíncter esofágico inferior.⁷⁷ Na análise do perfil motor do corpo do esôfago, a esofagomanometria é capaz de revelar possíveis alterações da motilidade, decorrentes da esofagite de refluxo, além de permitir uma correta avaliação funcional, antes da realização de cirurgia anti-refluxo.^{77,16}

Através da sonda de manometria ainda pode ser realizado o teste de perfusão ácida ou teste de Bernstein, que é um método exclusivamente qualitativo para diagnóstico de DRGE. Através deste, consegue-se observar se os sintomas do paciente estão ou não relacionados à exposição do esôfago ao ácido. O teste possui sensibilidade e especificidade de aproximadamente 80%⁸⁶ e consiste na administração de ácido clorídrico na concentração 0,1N intercalado com solução salina através da sonda de esofagomanometria. Se os sintomas do paciente forem reproduzidos pela perfusão de ácido clorídrico e desaparecem após a administração de solução salina, o teste é considerado positivo, concluindo-se que o refluxo ácido é a causa dos sintomas referidos pelo paciente.⁶³

pH-metria esofágica de 24 horas

A monitorização prolongada do pH intraluminal esofágico tem sido considerada o maior avanço no diagnóstico de RGE dos últimos anos, tendo em vista a objetividade em determinar a presença e a intensidade deste. Com este exame pode-se documentar o padrão, frequência e a duração da exposição ácida no esôfago além de permitir avaliar a correlação entre sintomas e eventos de refluxo. A pH-metria esofágica de 24 horas apresenta uma sensibilidade que varia entre 84% e 96% e uma especificidade de 91% e 98%.^{20,72} Os principais parâmetros que devem ser analisados são o tempo total de exposição ao ácido (pH < 4), número de episódios de refluxo com duração superior a 5 minutos, duração do refluxo mais prolongado, percentual do tempo com refluxo em decúbito e ortostatismo caracterizando o escore de DeMeester (normal até 14,72), e o Índice de Sintomas (IS) que nada mais é, do que a razão entre o sintoma que está sendo avaliado e o número de episódios de RGE, se este índice for maior que 50% há uma boa chance

de relação entre a DRGE e a manifestação clínica que está sendo investigada, mesmo que o tempo total de exposição ao ácido seja normal.⁸²

A pH-metria pode também ser realizada utilizando-se cateter com 2 ou mais sensores de pH, que podem ser posicionados no esôfago distal ou no esfíncter superior do esôfago, ou logo acima dele, com o intuito de analisar, paralelamente, a ocorrência de RGE e de refluxo supra-esofágico (exposição ácida proximal).

O desenvolvimento de equipamentos portáteis e programas de computador para análise dos dados, propiciou hoje a realização deste exame como rotina na investigação da DRGE. A monitorização do pH é o teste mais indicado para a avaliação dos sintomas atípicos da DRGE, onde estão incluídos os pacientes portadores de manifestações respiratórias com ou sem sintomas digestivos.

Por tais motivos é que este exame vem sendo considerado por alguns autores como o padrão-ouro para o diagnóstico de DRGE.^{29,50}

No entanto, apresenta algumas limitações. A pH-metria não se presta por exemplo, para o diagnóstico de esofagite erosiva e, por isso não é um exame substituto da EDA, pois há percentual expressivo (10 a 20%) de pacientes que, apesar de apresentarem tal alteração ao estudo endoscópico, possuem RGE considerado normal a pH-metria.⁷¹ Além disso, os critérios de normalidade variam para cada laboratório e, sobretudo, são poucos os estudos sobre critérios de normalidade para a exposição ácida proximal.

Tratamento

As principais metas no tratamento do DRGE são: alívio dos sintomas, cicatrização das lesões e prevenção das recidivas e complicações. O princípio básico do tratamento está em suprimir a exposição do esôfago ao ácido através de medidas comportamentais, medicamentos, cirurgia ou mais recentemente por via endoscópica.⁵⁹ A DRGE é uma doença crônica e embora o tratamento seja muito eficaz, estima-se que a taxa de recidiva de pacientes com esofagite erosiva moderada a grave se aproxime de 80% nos primeiros 6 meses após a suspensão ou redução da dose dos medicamentos.

Ainda como estratégia terapêutica, o Consenso Brasileiro de DRGE publicado em 2002, preconiza que o tratamento pode ser realizado sem confirmação diagnóstica principalmente em pacientes jovens com sintomas típicos da DRGE e sem complicações, enquanto que os demais, especialmente aqueles com história

prolongada de sintomas, manifestações extra-digestivas ou suspeita de complicações, precisam de propeidêutica, que inclui freqüentemente a EDA e a pH-metria esofágica de 24 horas.⁷⁶

Medidas Gerais no Tratamento da DRGE

Muitos estudos têm preconizado modificações no estilo de vida entre as medidas iniciais de tratamento da DRGE.⁵⁶ Assim, indica-se elevação da cabeceira ao decúbito, a não utilização de roupas apertadas, perda de peso entre outras medidas, respaldadas no fato de que a ação da gravidade e o aumento da pressão intragástrica poderiam favorecer o refluxo. Do ponto de vista das restrições, dever-se-ia proibir a utilização de cigarros, álcool, alimentações gordurosas principalmente antes de deitar, além de alguns tipos de medicamentos como nitratos e bloqueadores do canal de cálcio, por diminuírem o tônus do EIE.

Entretanto, falta ainda confirmação da eficácia destas medidas no tratamento do DRGE e de seu impacto sobre a qualidade de vida neste grupo de pacientes.²⁷

Tratamento Farmacológico

A - Agentes supressores da produção ácida - Quatro antagonistas dos receptores H₂ (ARH₂) a saber, cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina além de 5 inibidores da bomba de prótons IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol) estão disponíveis. No entanto, os estudos que avaliam o papel dos mesmos na DRGE são de difícil análise, já que a eficácia destas drogas depende da severidade da doença e, muitas vezes, nem a gravidade desta, nem a constatação da esofagite, são definidas de forma constante nos referidos estudos. Pode-se dizer que os diferentes ARH₂ têm eficácia semelhante entre si e que os IBP, embora também tenham um efeito semelhante quando comparados, são superiores aos primeiros principalmente para a doença grave.^{27,59}

O tratamento com ARH₂ obtém sucesso total ou parcial em até 85% dos pacientes sintomáticos, devendo ser prolongado, em regra por um período de 12 semanas, sendo que doses altas e administradas mais freqüentemente são mais eficazes que doses baixas e menos freqüentes.⁵⁹

Os IBP além de mais eficazes que os ARH₂ no tratamento do RGE são úteis naqueles pacientes que não responderam a estas drogas. Assim, uma revisão de estudos com desenhos metodológicos semelhantes, demonstrou que 40 mg de

omeprazol ao dia, em um período de 12 semanas, foi eficaz em 80% dos casos que não haviam obtido sucesso com a utilização dos ARH2.⁵³

Geralmente, uma dose única e habitual (por exemplo, 20 mg de omeprazol ou 30 mg de lansoprazol) é suficiente para tratar os sintomas e curar a esofagite de 80-90% dos pacientes com DRGE típica. Por outro lado, quanto mais severo for o RGE (por exemplo, esofagite grave, pacientes com esclerodermia e alguns pacientes com manifestações atípicas do RGE), menor a probabilidade de cura e maior a necessidade de serem utilizadas doses elevadas dos IBP2 . É importante ressaltar que quando forem utilizadas doses maiores, maior supressão ácida é obtida quando a administração for fracionada e antes das refeições.⁵⁶

Quanto ao tratamento dos pacientes com manifestações extra-esofágicas, estudos demonstram que é necessária uma profunda inibição da secreção ácida, sendo então recomendadas altas doses de IBP, administradas duas vezes ao dia (40 a 80 mg de omeprazol, 60 a 120 mg de lansoprazol, 40 a 80 mg de rabeprazol ou 40 a 80 mg de pantoprazol ao dia), por um período prolongado, nunca inferior a 3 meses.³²

B - agentes procinéticos - A justificativa para uso destes fármacos no tratamento do RGE é que os mesmos aumentam a pressão do esfíncter esofágico inferior, aumentam o esvaziamento gástrico e, como regra, melhoram a peristalse esofágica. Dentre eles o mais utilizado era a cisaprida (10 mg quatro vezes ao dia). Apresenta efeito similar aos ARHz no tratamento do RGE de leve intensidade, não se mostrando um fármaco adequado no tratamento da doença severa. Seu uso combinado com os ARHz, embora mais eficaz do que sua utilização isolada, é inferior aos IB . A cisaprida poderia ter um papel na terapia de manutenção dos casos de doença leve.⁵⁵

Tendo em vista eventuais efeitos adversos descritos, seu uso tem sido limitado.

Tratamento Cirúrgico

A cirurgia anti-refluxo assim como os IBP, são considerados tratamentos eficazes para o controle da DRGE. No entanto, existem ainda poucos estudos randomizados comparando a eficácia e os custos do tratamento medicamentoso com o cirúrgico.

Há três décadas, a maior indicação de cirurgia anti-refluxo eram as complicações e a má resposta ao tratamento clínico. Hoje, na era dos IBP, a terapêutica cirúrgica está reservada principalmente, e ironicamente, para os pacientes que respondem bem ao tratamento clínico. Portanto, os melhores candidatos à cirurgia seriam os pacientes com refluxo grave relutantes em aceitar o tratamento clínico prolongado, pacientes jovens com sobrecarga financeira devido a necessidades de altas dosagens de IBP e ainda pacientes com manifestações extra-esofágicas decorrentes de mecanismos aspirativos.⁸⁰

O sucesso da cirurgia depende de equipe médica competente, paciente com DRGE bem estabelecida e sem alterações da motilidade esofágica, avaliada por manometria.

A cirurgia videolaparoscópica tem resultados de curto prazo, semelhantes ao da cirurgia convencional, com as vantagens inerentes ao acesso laparoscópico.

Os pacientes com manifestações respiratórias do RGE também podem necessitar de tratamento cirúrgico para a resolução do processo. Mesmo com a utilização de altas doses de IBP, alguns pacientes não obtêm alívio de seus sintomas, podendo nestes casos se beneficiar do procedimento cirúrgico.^{23,56}

Estudos não controlados têm demonstrado sucesso nos pacientes com asma e com tosse crônica não responsiva a terapêutica farmacológica.⁵⁶ Outro estudo avaliando 300 pacientes portadores de tosse crônica submetidos à cirurgia laparoscópica por RGE resistente ao tratamento medicamentoso ou de difícil controle, demonstrou melhora ou eliminação de sintomas respiratórios em 87% dos casos. A ph-metria realizada após um ano de acompanhamento foi normal em 91% desta população avaliada. Os autores enfatizam no entanto, a importância de ser avaliada a relação entre os episódios de refluxo e os sintomas respiratórios durante a ph-metria de 24 horas, antes da indicação do procedimento.⁹

É importante lembrar que embora a cirurgia laparoscópica seja uma técnica extremamente atrativa, os bons resultados observados são provenientes de centros com extensa experiência com o método. Assim, deve-se refletir quando de sua indicação, sempre considerando suas limitações, potencial de morbi-mortalidade e seu caráter de irreversibilidade.

2.3 Interação entre DRGE e asma

A associação entre manifestações respiratórias e sintomas digestivos há muito tempo vem despertando o interesse do meio científico. Uma das primeiras descrições detalhadas da correlação entre manifestações respiratórias e RGE foi publicada em 1934 por Bray⁵⁴ o qual atribuía alguns casos de asma à distensão gástrica levando a uma broncoconstricção reflexa. Em 1962, Kennedy¹⁰⁷ introduziu o termo “refluxo gastroesofágico silencioso”, sugerindo que o mesmo estaria implicado na etiologia de complicações respiratórias. Desde então, o conhecimento nesta área tem sido crescente.

Estudos epidemiológicos nos Estados Unidos relatam uma prevalência de pirose como ocorrência diária em 7% da população, semanalmente em 21% e mensalmente em 36%.⁷⁹ Johanson descreveu em estudo dirigido a detectar a prevalência da DRGE, que 10 a 20 % da população norte-americana apresentam tal condição.⁵⁷

Vários trabalhos estudaram a ocorrência de RGE em pacientes asmáticos, encontrando uma prevalência que variou de 34 a 89%. Esta ampla variação é influenciada sobretudo pelo critério utilizado no diagnóstico de DRGE e pela população estudada.

Quando a DRGE foi definida pela presença de sintomas sugestivos (pirose e regurgitação ácida), os estudos prospectivos de Perrin-Fayolle, O'Connell e Field et al, em um total de 448 pacientes asmáticos, encontraram 72% destes com sintomas sugestivos de DRGE.^{34,110,111} Quando a presença da DRGE foi conceituada por exames complementares de menor sensibilidade, como a presença de dano à mucosa esofágica na EDA, anormalidade manométrica ou REED, quatro estudos contabilizando 358 pacientes analisados, relataram uma prevalência média de 84%^{112,113,114,115}. Por fim, quando o diagnóstico de DRGE foi definido com base na presença de tempo anormal de exposição ao refluxo ácido para o esôfago pela pHmetria esofagiana, considerado por muitos o método padrão-ouro para este diagnóstico, outros 12 estudos prospectivos foram encontrados, totalizando 760 pacientes asmáticos, que demonstraram uma prevalência de 65% de DRGE neste grupo de pacientes.^{18,66,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125}

Além disso, é notável a parcela de asmáticos que possuem refluxo gastroesofágico silencioso. Em um grupo de pacientes com asma estável sem sintomas digestivos, foi encontrada uma prevalência de 62% de exposição ácida esofágica anormal utilizando a pHmetria esofágica prolongada.⁴³ Em outro relato, avaliando pacientes asmáticos de difícil controle, a DRGE foi diagnosticada como sendo a causadora do descontrole (definido por uma resposta favorável no controle da asma após tratamento clínico do refluxo) em 64% daqueles indivíduos, sendo o refluxo silencioso encontrado em 24% dos pacientes.¹²⁶

Contudo, a verdadeira prevalência da DRGE em pacientes asmáticos é difícil de ser dimensionada, pois a maioria dos estudos acima relacionados se refere a populações encaminhadas a centros de referência, o que pode determinar um viés de seleção e não refletir a verdadeira população de asmáticos.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da relação entre asma e DRGE ainda permanece controversa. Há pelo menos 4 mecanismos que poderiam estar implicados na exacerbação da asma pelo DRGE.

1. reflexo esôfago-brônquico
2. hiper-reatividade brônquica
3. microaspiração
4. ventilação e sensação respiratória

1. Reflexo esôfago-brônquico: A presença de ácido ou outras substâncias irritantes, em contato com a mucosa do esôfago, estimulariam receptores de neurônios aferentes do nervo vago promovendo inflamação na mucosa da via aérea e contração do músculo liso peri-brônquico. Múltiplos estudos em animais e em pacientes asmáticos com e sem refluxo já demonstraram uma diminuição do fluxo expiratório e/ou um aumento da reatividade brônquica em resposta a infusão ácida no esôfago.

A partir dos estudos experimentais realizados por Mansfield et al. na década de 70¹²⁷, se cogitou a existência de um reflexo entre o esôfago e as vias aéreas, desencadeado pela presença de ácido na mucosa esofágica e mediada pela inervação vagal. Os autores submeteram 15 pacientes portadores de asma e DRGE a um teste provocativo com ácido intra-esofágico e obtiveram um aumento da

resistência ao fluxo aéreo durante a ocorrência de sintomas de refluxo. Posteriormente, os mesmos autores realizaram um estudo em cães onde detectaram alteração na condutância respiratória, a qual era revertida após a vagotomia bilateral⁶⁹.

Field¹³⁰ analisou 18 estudos envolvendo 312 asmáticos que se submeteram à infusão de ácido no esôfago. Alterações no volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1), pico de fluxo expiratório (PFE) e resistência das vias aéreas ocorreram em 3%, 35% e 42%, respectivamente. Além disso, estas mudanças foram parcialmente bloqueadas pela atropina e vagotomia, corroborando o fato de que fibras vagais estejam realmente envolvidas neste reflexo.

2. Hiper-reatividade brônquica: o RGE, pelo mesmo mecanismo vagal acima descrito, poderia acarretar em inflamação brônquica, levando as vias aéreas a permanecer mais responsivas a outros estímulos. Herve et al. estudaram o efeito da infusão de ácido no esôfago, sobre o fluxo expiratório a partir do TBP (metacolina) em asmáticos com e sem DRGE. Os autores observaram que com a infusão de ácido, a dose de metacolina necessária para provocar uma queda de 20% no VEF1 era significativamente menor quando comparada à que ocorrera com a infusão de solução salina, concluindo então que a DRGE propiciaria a um aumento da responsividade brônquica a outro estímulo, podendo contribuir para a piora dos sintomas da asma.¹²⁸

3. Microaspiração: Desde 1956 quando Mendelson, descreveu a associação de RGE e doenças pulmonares após observar que a aspiração de conteúdo gástrico durante anestesia poderia desencadear broncoespasmo, a teoria da microaspiração vem sendo estudada. Tuchman et al. observaram experimentalmente a ocorrência de broncoconstricção em gatos após infusão intratraqueal de ácido.¹⁰⁰ Em outro estudo importante, Jack et al. realizaram experimento utilizando simultaneamente pHmetria esofágica e intratraqueal de 24 horas em 4 pacientes portadores de asma e com RGE sintomáticos. Foram detectados 37 episódios de refluxo maiores do que 5 minutos, que causaram um decréscimo médio no PFE de 8 l/min; em 5 destes houve também queda do pH intratraqueal que resultou em decréscimo médio no PFE de 84 l/min.¹²⁹

4. Ventilação e sensação respiratória: esta teoria baseia-se no fato de que o refluxo de ácido para o esôfago através da estimulação reflexa, provocaria aumento da ventilação minuto (VE) e sensação de dispnéia, contudo sem haver queda da

função pulmonar. Herve et al¹²⁸, em trabalho já descrito em que encontraram aumento da reatividade brônquica a metacolina após perfusão ácida esofágica, documentaram que estes pacientes, quando em repouso, não apresentavam queda na função pulmonar. No entanto, havia queda de fluxos expiratórios quando a perfusão ácida era concomitante à manobra de hiperventilação isocápnica nos cinco minutos iniciais.

Field et al³⁵ estudaram indivíduos sem doença respiratória, encaminhados a um serviço para avaliação de motilidade esofágica. Demonstraram que a perfusão ácida provocava aumento da VE e a perfusão de solução salina tendia a normalizar esta alteração. Além disso, os aumentos da VE eram significativamente maiores nos pacientes com teste de Bernstein positivo. O desconforto torácico teve alta correlação com a ventilação e com a sensação respiratória.

Tratamento

Apesar dos avanços recentes, o manejo diagnóstico e terapêutico das manifestações extra-digestivas da DRGE permanece controverso. Isto decorre, em parte, da falta de método diagnóstico acurado para confirmação da DRGE e escassez de estudos bem desenhados. Pelo menos 15 ensaios clínicos foram publicados (12 utilizaram grupo controle), sobre o impacto do tratamento da DRGE no controle da asma³⁶, obtendo achados conflitantes.

Kjellen et al¹¹³ randomizaram 62 pacientes para serem tratados com sintomáticos e medidas educacionais para RGE ou não receberem tratamento algum; após 2 meses, apenas os pacientes tratados obtiveram melhora do RGE e do escore de sintomas (ES) para asma, além de diminuição do uso de medicação, não obtendo no entanto alteração significativa na função pulmonar.

Goodall et al¹³¹ compararam o uso de cimetidina, 1000 mg diárias por seis semanas, com placebo, de modo aleatorizado, duplo-cego e cruzado, em 18 pacientes com asma e RGE, observando melhora nos ES para refluxo e asma, bem como do PFE noturno.

Larrain et al⁶⁶ realizaram estudo semelhante, porém em modelo paralelo de tratamento, no qual avaliaram 55 indivíduos, comparando cimetidina 1200mg/dia dada por seis meses com placebo. O grupo cimetidina obteve melhora do ES sem melhorar função pulmonar e, mesmo esta melhora, desapareceu após 2 meses do fim da medicação.

Harper et al¹³², em um estudo aberto com 15 pacientes, aos quais foi dado ranitidina na dose de 300mg/dia por 8 semanas, relataram rápida melhora dos sintomas digestivos e resposta um pouco mais lenta dos sintomas respiratórios, sendo que apenas na última semana do estudo a melhora nos valores espirométricos alcançou significância estatística.

No estudo de Nagel et cols¹¹⁶, 15 pacientes foram tratados com ranitidina 450mg/dia por 7 dias em um modelo de estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e cruzado, não conseguindo observar diferença entre os grupos com e sem medicação.

Gustafsson et al¹³³ descreveram os efeitos de ranitidina 300mg/dia por 4 semanas, de modo duplo-cego, controlado com placebo e cruzado, em um estudo com crianças e adolescentes com asma com e sem RGE. O único achado positivo no grupo tratado foi a melhora no PFE noturno no grupo que previamente tinha DRGE.

Ekstrom et al¹³⁴, compararam o uso de ranitidina 300 mg/dia por 4 semanas com placebo em um grupo de 48 pacientes, com delineamento idêntico ao estudo anterior, relatando melhora dos escores de sintomas e diminuição no uso de broncodilatadores do tipo beta adrenérgicos inalatórios (b2 agonistas) no grupo tratado, sem conseguir notar mudança nos parâmetros espirométricos, de PFE e de responsividade à histamina.

Em relação aos inibidores da bomba de prótons, existem 8 estudos citados na literatura. Ford et al³⁸, estudando os efeitos de omeprazol 20 mg/dia por 4 semanas em 11 pacientes, de forma aleatorizada, duplo-cega, controlada com placebo e cruzada não conseguiram observar benefício no grupo tratado.

No estudo de Teichtahl et al⁹⁹, com omeprazol 40 mg diários, também por 4 semanas, em 20 pacientes, em um desenho idêntico de estudo, foi observada pequena, porém significativa melhora no PFE noturno e nos sintomas gastroesofágicos. É interessante notar que ainda durante tratamento com omeprazol, em 8 dos pacientes que foram submetidos à pHmetria ambulatorial, não se observou redução significativa nos parâmetros de exposição ácida. Os demais parâmetros comumente avaliados (ES asma, uso de b2 agonistas, variabilidade do PFE, espirometria) não apresentaram melhora.

Meier et al⁷⁴ estudaram 15 pacientes asmáticos com RGE tratando-os com omeprazol 40mg ao dia por seis semanas ou placebo, divididos em dois grupos de

forma aleatorizada, duplo-cega, cruzando os grupos posteriormente. Somente quatro pacientes apresentaram melhora do VEF1 maior ou igual a 20%. Entre esses respondedores, todos apresentavam cura da lesão esofágica, enquanto cinco dos onze ditos não respondedores, não tinham critérios de cura, sugerindo que um tratamento inadequado do refluxo poderia ser a causa da ausência de melhora funcional ventilatória.

Levin et al⁶⁷ conduziram ensaio terapêutico com omeprazol na dose de 20mg/dia por 8 semanas, estudando 9 pacientes de forma controlada com placebo, randomizada, duplo cega e cruzada. Após o tratamento com omeprazol, pacientes tiveram taxas maiores de PFE e, sobretudo, obtiveram melhora nos escores do questionário de qualidade de vida para asma, medida de desfecho não utilizada por outros estudos.

Atendendo ao critério de tratamento efetivo da DRGE através da confirmação da supressão da exposição ácida ao esôfago, Harding et al⁴² trataram 30 asmáticos com DRGE de forma aberta, usando omeprazol. Após ajuste da dose da medicação capaz de garantir supressão ácida certificada com a pHmetria, o omeprazol era mantido por três meses. Neste estudo, 67% dos pacientes apresentaram redução de, pelo menos, 20% do escore de sintomas respiratórios e digestivos e, em 22 pacientes obteve-se redução de medicamentos em mais de 20% ou melhora de 20% no PFE.

No trabalho de Kiljander et al⁶² 57 pacientes foram randomizados para receberem omeprazol 40mg/dia ou placebo, por 8 semanas, de forma cruzada. Baseado na melhora do escore de sintomas, 35% dos pacientes do grupo tratado foram considerados respondedores. Em contrapartida, nenhum resultado positivo em controle da asma foi notado no estudo de Boeree et al¹³, que compararam omeprazol 80mg/dia com placebo, por 12 semanas, de forma paralela em um grupo de 36 pacientes.

Morales et al¹³⁵ conduziram um ensaio clínico aberto tratando 28 pacientes asmáticos de difícil controle, não atópicos, sendo que 22 destes eram sintomáticos para DRGE. Todos fizeram uso de omeprazol 20 mg/dia e cisaprida 10 mg três vezes ao dia, por oito semanas além de dieta, educação e abstenção de drogas que favorecessem o RGE. Oitenta e seis por cento dos pacientes obtiveram melhora completa dos sintomas respiratórios e digestivos associado à ausência do uso de BD de alívio e melhora de mais de 15% do VEF1. Onze por cento dos pacientes tiveram

melhora parcial com redução significativa dos sintomas, diminuição de 50% do uso de BD e melhora do VEF1 entre 10 e 15%. Apenas 01 paciente não apresentou qualquer melhora.

Devido aos resultados conflitantes entre os estudos até hoje realizados, as discussões dos pesquisadores giram em torno da hipótese de diferentes subgrupos de pacientes, que apresentariam diferentes respostas à terapêutica. A diferença seria o grau de associação entre as duas doenças. Enquanto em um grupo de pacientes a DRGE agiria como gatilho e fator desencadeante, em outros, essas duas condições estariam presentes e coexistentes, porém sem influência entre si. Procurou-se então se haveria e quais seriam os eventuais fatores preditivos de resposta da asma ao tratamento da DRGE.

Há um grupo de pacientes asmáticos portadores de DRGE que refere sintomas respiratórios diretamente relacionados ao refluxo, notadamente acessos de tosse ou sibilância durante ou logo após episódios de pirose retroesternal ou regurgitação. Field et al¹⁶ buscaram, por meio de seu questionário de DRGE e asma, a presença de sintomas respiratórios associados ao refluxo (SRAR).

Posteriormente, Harding et al⁴² identificaram essa condição como fator preditor de resposta ao tratamento. Atualmente, a hipótese vigente é de que este grupo de paciente é mais propenso à resposta, com melhor controle da asma, quando tratados para a DRGE. Igualmente, a presença ou ausência dessa condição seria responsável pela discrepância entre os achados dos estudos.

Estudos de cirurgia anti-refluxo em doença pulmonar são mais marcantes, relatando redução dramática ou desaparecimento de sintomas, embora sejam, na maioria, estudos sem grupo controle ou sem avaliação funcional pré e pós-operatória. Larrain et al⁶⁶ compararam cimetidina 300mg/dia a placebo e a cirurgia em 81 pacientes com sintomas respiratórios, porém nem todos os pacientes eram comprovadamente portadores de asma. Após seis meses, o escore de uso de medicações para asma havia caído significativamente nos grupos tratado clinicamente e cirurgicamente, com pequena vantagem para o segundo. No entanto, após cinco anos de seguimento o grupo “cirúrgico” permanecia livre de sintomas, com recrudescimento de sintomas no grupo que recebera cimetidina.

Das publicações acima relacionadas sobre efeito do tratamento medicamentoso da DRGE no controle clínico da asma, nove foram selecionadas e incluídas em revisão sistemática publicada por Gibson et al⁴¹, cuja conclusão foi que

o tratamento da DRGE não revelou benefício consistente nos pacientes asmáticos. Os próprios autores ressaltam que, dos estudos relatados (e também os acima descritos não incluídos nessa revisão), a maioria tinha amostragem pequena, tratamento inadequado, seja na dose da medicação, no tempo de tratamento ou nos critérios para definirem tratamento.

Além disso, a própria heterogeneidade das populações alvo escolhidas, as diferenças de tempo e dose de remédios além dos diversos critérios de resposta dificultam uma avaliação em conjunto, da resposta nos desfechos clínicos propostos. A falta de melhora na função pulmonar, quase unânime nas citações acima, pode indicar que o tempo de tratamento não tenha sido suficiente. Os estudos de Harding e Harper supracitados, com os maiores tempos de tratamento, apresentam resultados favoráveis na espirometria de alguns pacientes. Além disso é importante salientar a hipótese de que o tratamento da DRGE possa interferir em outros mecanismos que influam no controle e/ou descontrole clínico da asma, que não envolvam a função pulmonar. Neste caso, embora houvesse resposta ao tratamento o instrumento escolhido não a detectaria.

A evidência disponível até o momento é de há uma forte associação entre RGE e asma, sendo que o RGE provavelmente age como gatilho em alguns pacientes e que, nesses indivíduos, o tratamento desta doença poderia melhorar o controle e manejo clínico da doença respiratória.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo foi determinar o efeito do tratamento da DRGE em indivíduos asmáticos, avaliando-os por meio de desfechos clínicos e funcionais respiratórios.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram:

- analisar se os pacientes com sintomas respiratórios associados aos de refluxo (SRAR), apresentam melhor resposta nos desfechos analisados.
- analisar possíveis características clínicas deste grupo de pacientes que possibilitassem diferencia-los quanto a resposta ao tratamento da DRGE.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico aleatório, duplo-cego, paralelo, controlado com placebo, com período de acompanhamento de noventa dias. Foram entrevistados pacientes de maio de 2000 a setembro de 2002 de ambos os sexos, acima de 18 anos, encaminhados ao Laboratório de Função Esofágica do Pavilhão Pereira Filho, com diagnóstico prévio de asma.

Critérios de inclusão:

- História clínica compatível com asma;
- Avaliação funcional compatível com asma, definida pelos seguintes critérios:
 - Espirometria com relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (VEF1/CVF) basal abaixo do limite inferior do previsto, caracterizando obstrução ao fluxo aéreo;
 - Reversibilidade da obstrução, traduzindo-se por um aumento do VEF1 maior ou igual 200ml e 7% do previsto após broncodilatador;
 - Hiper-responsividade brônquica ao teste de broncoprovocação com histamina;
- Uso regular de corticosteróide inalatório em doses necessárias para o controle dos sintomas, há pelo menos 2 meses.
- Asmáticos sintomáticos e assintomáticos do ponto de vista de refluxo gastroesofágico;
- pHmetria esofágica de 24 horas, de um canal, com nível anormal de exposição ácida. Para tanto, foram utilizados os valores de referência apresentados por Johnson e DeMeester.²³ Para designar o montante de RGE como anormal ou patológico foi usado o valor de escore combinado dos mesmos autores, isto é, acima de 14,72.

Crêterios de exclusão

- Presença de obstru o não reversível aos broncodilatadores com o paciente em estabilidade,
- Outras pneumopatias que possam estar relacionadas com hiperreatividade das vias aéreas (por ex, infec es por vírus e germes at picos até 6 semanas de doença, bronquiectasias);
- Tabagismo,
- Radiograma de tórax, seios paranasais anormais,
- Evidência de doença sist mica significativa,
- Hipertensão arterial sist mica em uso de inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores do receptor beta-adrenérgico ou bloqueadores de canal de cálcio que não pudessem ser trocados,
- História de uso de bloqueadores de bomba de prótons até quatro semanas ou bloqueadores de receptor H-2 até duas semanas antes da inclusão no estudo,
- Gravidez,
- Analfabetismo ou incapacidade de compreensão e preenchimento dos formulários.

4.2 Metodologia do estudo

Dinâmica da investiga o

Os candidatos a participarem do estudo eram inicialmente selecionados pela história e exame físico, dando-se ênfase ao interrogatório sobre os sinais e sintomas referentes às duas patologias estudadas (refluxo gastroesofágico e asma brônquica) (ANEXO 1). A classifica o da gravidade da asma era realizada conforme o II Consenso Brasileiro de Asma.²

Pacientes pré-selecionados eram convidados a participar do estudo após leitura e assinatura do consentimento informado previamente aprovado pelo Comit  de  tica em Pesquisa da ISCMPA (ANEXO 2). Na etapa seguinte eram submetidos aos exames de espirometria pr  e p s broncodilatador . Aqueles que apresentassem

espirometria normal, segundo os critérios do II Consenso Brasileiro no manejo da asma, seriam submetidos ao teste de broncoprovocação.

Os pacientes selecionados eram submetidos a manometria e a pHmetria esofágica de 24 horas, que, se compatível com DRGE, findava a primeira fase da avaliação diagnóstica. Em seguida passavam por uma fase de pré-terapia. Neste período os pacientes eram ensinados a realizar a manobra do pico do fluxo expiratório (PFE), orientação sobre o correto preenchimento do diário de sintomas, revisava-se a técnica de utilização da medicação inalatória bem como a adesão ao tratamento.

Ao término desta fase, os pacientes então selecionados, anotavam suas medidas PFE matinal e noturno diariamente, além do preenchimento do diário de sintomas, durante 10 dias. Neste momento, era aplicado questionário de qualidade de vida em asma (Unifesp – EPM)³³, o qual foi baseado nas áreas de domínio investigadas por Juniper e Guyatt⁵², sendo então adaptado e validado à população brasileira.

Ao final deste período, iniciava-se a intervenção. Os pacientes eram aleatoriamente distribuídos em 2 grupos de tratamento, dos quais tanto o paciente como os examinadores desconheciam a medicação utilizada. Um dos grupos recebia Pantoprazol 40 mg em dose única diária e o outro grupo placebo. De acordo com a resolução nº 196 do CNS (item III - parágrafo 3 letra “F”), no que tange à maleficência do placebo, é inexistente nesse estudo, uma vez que os pacientes continuarão utilizando os broncodilatadores e anti-inflamatórios para a asma brônquica e além disso eles ainda poderão se beneficiar com o placebo, já que a literatura em estudos controlados^{42,66,113} revelou uma melhora de 7% a 36% nos pacientes que receberam placebo (grupo controle). Em relação à necessidade metodológica, a utilização do placebo no presente estudo é plenamente justificável, já que se trata de um ensaio clínico onde será utilizado um inibidor de bomba de prótons como terapia para pacientes asmáticos com refluxo gastroesofágico e como em todo ensaio clínico, deve existir sempre um grupo controle (placebo) e um grupo estudo (pantoprazol), para que se possa avaliar corretamente a eficácia do medicamento utilizado.

Todos os indivíduos participantes do estudo foram avaliados mensalmente, nas consultas denominadas 1,2 e 3, por meio de questionário de consulta (ANEXO 3), para avaliação da aderência ao tratamento e/ou possíveis efeitos colaterais.

Durante a última semana do estudo (logo anteriormente a consulta 3), era realizada nova pHmetria de 24 horas de controle. Na consulta final, o questionário de qualidade de vida era re-aplicado e também eram re-avaliados quanto à função pulmonar através de espirometria, além do preenchimento do diário de sintomas e realização de PFE, por 10 dias.

Os pacientes receberam frascos contendo 30 cápsulas de Pantoprazol ou placebo cujos aspectos externos eram similares, a cada retorno para consulta. Os frascos eram identificados apenas por número de controle de cada paciente no estudo. Tal codificação numérica só era conhecida pelo responsável da randomização, no caso o chefe da farmácia industrial da ISCOMPA. Recebiam orientação verbal e por escrito a ingerirem as medicações em jejum mínimo de 30 minutos. A cada retorno a adesão ao tratamento era conferida pela contagem de cápsulas remanescentes. Os pacientes eram orientados a comunicar prontamente ao médico responsável, eventuais exacerbações da asma, para que fossem agendadas consultas extras, dentro de 24 horas, em que era avaliada a necessidade de medicação de resgate, tais como corticóide por via oral. Em casos de crises graves de asma que necessitassem de corticóide via oral em dose prolongada e/ou tratamento hospitalar, os pacientes seriam excluídos do estudo.

Durante o estudo não foi permitido o uso de antagonistas dos receptores H₂ da histamina, antiácidos e agentes pró-cinéticos para o tratamento do refluxo gastroesofágico, como também cetotifeno, cromoglicato de sódio, agonistas beta₂ adrenérgicos de ação sistêmica, teofilina e antagonistas dos receptores H₁ da histamina para os pacientes asmáticos. Caso estes medicamentos estivessem sendo utilizados pelos pacientes, deveriam ser suspensos, de acordo com a vida média dos mesmos, antes do início do estudo. Corticoterapia oral e/ou inalatória, corticóide nasal, e brometo de ipratrópio ficarão com suas doses mantidas durante todo o estudo, com exceção dos agonistas beta₂ adrenérgicos inalatórios, que poderão ser utilizados de acordo com a necessidade.

4.3 Procedimentos diagnósticos

Diário de sintomas:

Durante os 10 dias de avaliação inicial, os pacientes selecionados eram orientados a preencher um diário onde descreviam seus sintomas de asma e DRGE (ANEXO 3). Os sintomas de asma incluíam tosse, falta de ar e chiado no peito, além do uso e quantidade de broncodilatadores de alívio; já os sintomas de DRGE eram pirose (azia), regurgitação ácida e empachamento pós-alimentação. O preenchimento era realizado 1 vez ao dia para os sintomas de DRGE, e 2 vezes ao dia para os sintomas de asma (ao acordar e ao anoitecer). Cada sintoma foi classificado em um escore de gravidade de 4 pontos: 0- ausência de sintomas, 1- sintomas leves, 3- sintomas moderados e 4- sintomas graves. Ao final dos 10 dias estes sintomas eram totalizados, com os seguintes possíveis valores : sintomas de asma dia ou noite 0-120 pontos e sintomas de GERD 0–90 pontos.

Questionário de qualidade de vida

O questionário era sempre administrado pelo examinador. Consiste de 30 perguntas que englobam o impacto da doença em 5 domínios da vida do indivíduo : limitação física, frequência e gravidade dos sintomas, adesão ao tratamento, área psicossocial além do status socioeconômico. O cálculo do escores é feito por área, sendo que a somas de pontuação máxima em cada bloco corresponde a 100% de limitação na área estudada.

Avaliação Funcional Pulmonar:

A . Monitoração do pico do fluxo expiratório seriado

Utilizamos o medidor de pico do fluxo expiratório da marca *Mini-Wright*[®]. Inicialmente, os pacientes foram ensinados sobre a técnica de aferição do pico do fluxo expiratório e orientados a anotarem na folha padronizada o melhor valor de três manobras expiratórias, devendo repeti-las ao acordar e ao anoitecer.

B . Espirometria:

As provas de função pulmonar serão determinadas a partir de um espirômetro de fluxo *Flowscreen (Drager®)*, no laboratório de função pulmonar do Pavilhão Pereira Filho. Para realizar a prova o paciente era orientado quanto à técnica do exame e em seguida suas narinas eram ocluídas por um clip. A técnica do exame é a manobra de medida da capacidade vital forçada (CVF), onde se inicia com uma inspiração profunda até o volume de reserva inspiratória ser atingido e em seguida o paciente fará uma expiração rápida, forçada e contínua por um tempo mínimo de 06 segundos. Esta manobra era realizada três vezes e os resultados, comparados entre si, quanto a sua aceitabilidade e reprodutibilidade. Após as manobras da CVF foi administrado ao paciente o broncodilatador na forma de spray oral, e 10 minutos após, o mesmo realizava novamente três manobras da CVF para avaliar a reversibilidade da obstrução brônquica.

Avaliação Funcional do Esôfago:

A. Manometria esofágica

O procedimento foi realizado na rotina do Laboratório de Função Esofageana do Pavilhão Pereira Filho, previamente a pHmetria em todos os pacientes através de cateter perfundido multiperfurado (Synectics-Suécia) introduzido por via-naso-esofagiana, contendo 6 orifícios de 0,8mm, cada qual abrindo-se em distâncias pré-determinadas e com distribuição axial. A extremidade do cateter é conectada a uma bomba pneumohidráulica capilar (Mui Scientific-Canada) que infunde 0,5ml/minuto de água por orifício, conectado a transdutores de pressão invasiva cujos impulsos são transmitidos a um polígrafo digital (Polygraph, Synectics-Suécia), o qual as transmite para um computador pessoal, fornecendo leitura das pressões em tempo real por programa de computador (Polygram-Synectics-Suécia). A técnica de realização do exame será a manometria estacionária com introdução do cateter até 55cm das narinas e remoção gradual em intervalos de 1cm (*station pull through*) em intervalos de 15-20 segundos. Quando posicionado no interior do esôfago, o cateter de manometria detectará o diferencial das pressões através da resistência imposta pela parede do esôfago em movimento contra a saída da água perfundida. Esta pressão é captada por transdutores que a transmite para um polígrafo computadorizado, para armazenamento da informação, resultando em um traçado, que é visualizado na tela do computador durante a realização do exame. Ao término

da manometria o traçado é revisto e analisado, sendo então fornecido laudo descritivo.

B. Monitorização prolongada do pH intra-esofágico (pHmetria de 24 horas)

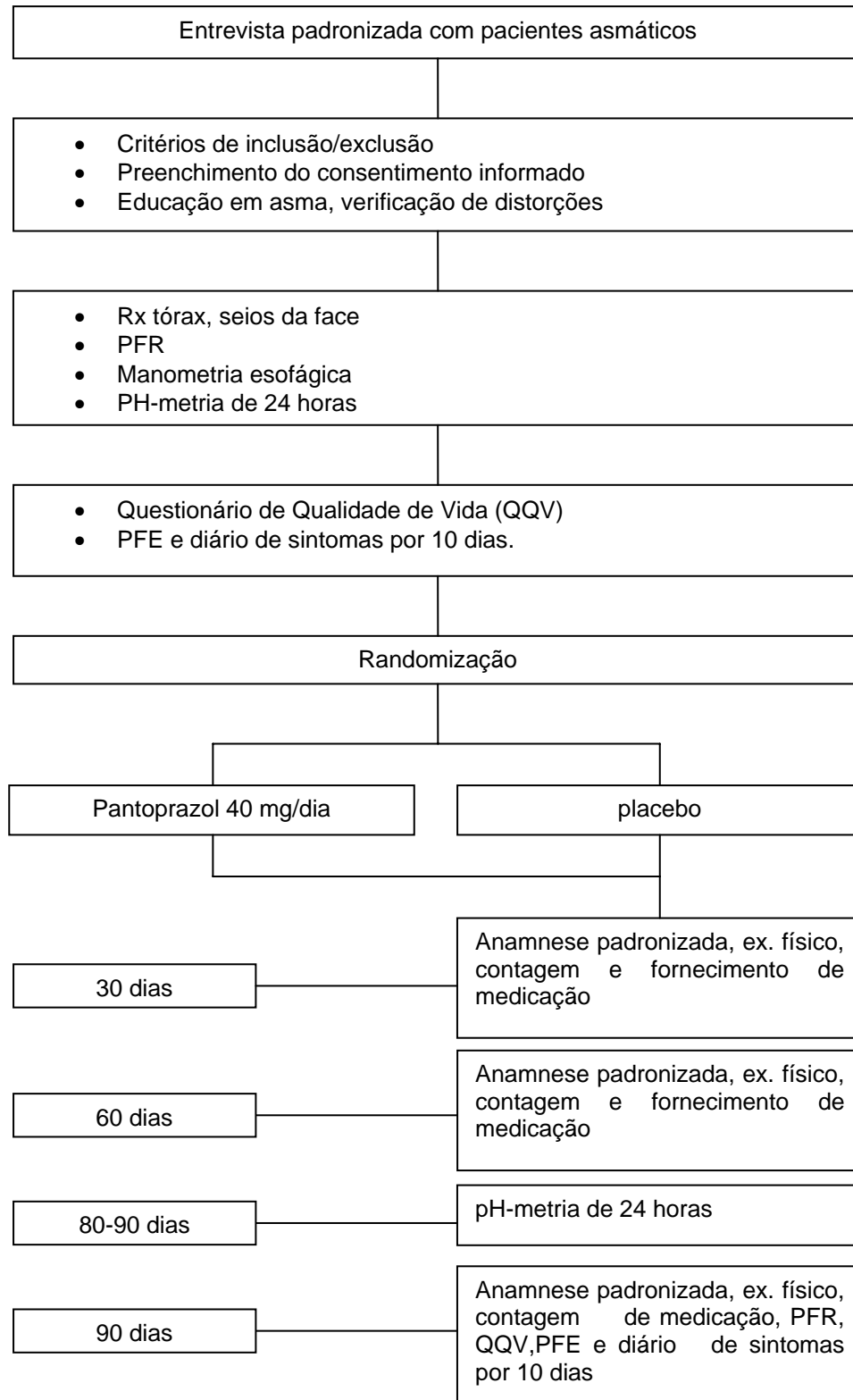
Cada paciente foi orientado previamente quanto às etapas do exame, bem como era notificado de que sua participação no protocolo seria condicionada ao achado de exposição ácida anormal durante a pHmetria e, de que o exame deveria ser repetido ao final do estudo.

O equipamento utilizado para a pHmetria consiste em um cateter contendo em sua extremidade um eletrodo semidescartável de antimônio (Synectics-Suécia ou Sandhill-EEUU) e um eletrodo de referência externo fixado a pele da parede anterior do tórax dos pacientes. O cateter com os eletrodos é conectado a uma unidade portátil digital que armazena as informações durante as 24 horas de registro, captando uma medida a cada 6 segundos aproximadamente. A técnica de introdução do cateter assemelha-se a manometria. Após anestesia tópica da narina, o cateter é introduzido por via naso-esofagiana e posicionado 5cm acima do limite pressórico do EEI, pré-estabelecido pela manometria. O cateter é então fixado a narina do paciente e o cronômetro do aparelho disparado dando-se início ao registro por 24 horas. Durante esse período o paciente é orientado a não utilizar medicação anti-ácida, podendo exercer suas atividades normais do dia e alimentar-se normalmente. Ao fim das 24 horas o paciente retornará, o cateter é retirado e o aparelho conectado ao computador para entrada e análise dos dados, sendo então emitido o laudo descritivo com as conclusões do exame. O ponto de corte, abaixo do qual serão considerados os episódios de refluxo ácido, será o $\text{pH} < 4$. Os dados coletados incluirão:

- número de episódios de refluxo (normal<50 episódios)
- % do tempo total do estudo com $\text{pH} < 4$ (normal<4%)
- % do tempo em posição ortostática (normal<6%)
- % tempo em posição supina com $\text{pH} < 4$ (normal<1. 5%)
- número de episódios de refluxo com duração superior a 5 minutos (normal<3)
- episódio de refluxo com duração mais longa (normal < 9 minutos)
- escore de DeMeester (normal<14. 7)

Ao final do estudo, a pHmetria era repetida, seguindo-se a mesma técnica.

4.4 Fluxograma do Protocolo de Pesquisa



4.5 Análise estatística

As análises foram realizadas com o auxílio do programa *Excel for Windows* e o programa eletrônico de estatística *SPSS*, 10ª versão. As variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais de ambos os grupos foram avaliadas para distribuição normal, sendo expressas em média e desvio padrão. Para avaliar as diferenças entre as variáveis de pHmetria, escore de sintomas e qualidade de vida, de cada grupo entre os períodos antes e após o tratamento, foi utilizado o teste de Wilcoxon de postos assinalados. As mesmas variáveis foram comparadas entre os dois grupos, antes e após o tratamento, pelo teste de Mann-Whitney.

A comparação dos PFE matinal e noturno e valores espirométricos entre os grupos tratamento e placebo foi feita com o teste t de Student não pareado. Para a comparação entre cada grupo, nos momentos antes e depois do estudo, foi utilizado o teste t de Student pareado. Para todos os testes estatísticos, o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

Durante o período de março de 2000 a setembro de 2002, um total de 73 asmáticos que preenchiam os critérios de entrada no estudo, foram investigados para DRGE através da realização da pHmetria esofágica de 24 horas; destes 49 pacientes apresentaram a doença e foram elegíveis para o estudo.

Dos pacientes randomizados, 2 foram retirados do estudo por piora importante dos seus sintomas necessitando tratamento em âmbito hospitalar, além disso foram excluídos mais 3 pacientes; 1 por abandono do protocolo, 1 por intolerância a medicação do estudo e 1 por início de adição ao hábito tabágico, perfazendo ao final, um total de 44 pacientes. Ainda assim, apenas 35 completaram o protocolo integralmente, já que 9 pacientes não realizaram a pHmetria ao final do estudo, porém também foram incluídos na análise, totalizando 22 pacientes em cada grupo.

Os grupos foram denominados de M (pacientes que receberam medicamentos contendo substância ativa) e P (para os pacientes que receberam placebo).

Nos pacientes que completaram o protocolo, tanto as medicações bem como os exames complementares foram bem tolerados.

As características gerais dos pacientes são mostradas nas tabelas 1,2,3 e 4.

Tabela 1. Características demográficas de ambos os grupos, no início do estudo

Variável	Grupo P(22) Média ± DP	Grupo M(22) Média ± DP	p
Idade (anos)	45±12	40±12	0,15
% de homens (M:F)	9,1% (2:20)	36,4% (7:15)	0,07*
Tempo de asma (anos)	23±11	24±13	0,65
Uso de B2L (nº de pacientes / %)	14(58)	10(41)	0,36
Uso de CO (nº de pacientes / %)	4(6)	2(3)	0,66
Atopia (nº de pacientes / %)	13(54)	11(45)	0,76

B2L – broncodilatador de longa duração

CO - corticóide oral

* - $p < 0,05$

Tabela 2. Características clínicas e funcionais gastroenterológicas de ambos os grupos, no início do estudo.

Variável		Grupo P(22) Média ± DP	Grupo M(22) Média ± DP	p
Escore de Sintomas		12,9±9	11,4±7	0,56
Início dos Sintomas (meses)		48±100	38±24	0,23
Assintomáticos (nº de pacientes)		5	4	0,58
pHmetria	Demeester	40,1±28	29,7±12	0,12
	% TT	9,5±7	7,5±3	0,25
	% ORT.	8,3±7	7,2±5	0,58
	% SUP.	11,7±14	7,7±8	0,23
	> 5 min	4,7±48	3±2	0,16
	Nº episódios	115,9± 59	94±37	0,12
Manometria esofágica	Tônus EEI (mmHg)	15±5	18,1±5	0,06
	Extensão EEI (cm)	5±1	5,5±1	0,16
	Tônus EES (mmHg)	67,6±32	63,4±31	0,65

% TT- percentual de tempo total de pH < 4

% ORT - percentual de tempo em posição supina de pH < 4

% SUP - percentual de tempo em posição ortostática de pH < 4

EEI – esfíncter esofágico inferior

EES – esfíncter esofágico superior

Tabela 3 . Características clínicas respiratórias de ambos os grupos, no início do estudo.

Variável		Grupo P(22) Média ± DP	Grupo M(22) Média ± DP	p
ES noturno		66±26	67±27	0,91
ES diurno		68,8±26	68,4±29	0,96
SRAR *(nº de pacientes / %)		8(53)	7(46)	0,82
História familiar de asma		14	15	0,75
Desencadeantes da asma (nº de pacientes)	Pó	16	18	0,47
	Exercício	8	9	0,75
	fumo passivo	6	7	0,32
Total		63,8±13	61,6±15	0,63
Limitação física		60±20	63,7±15	0,59
ES de Qualidade de Vida	Sintomas	47,3±23	55,4±26	0,42
	Adesão	47,8±26	53,6±24	0,45
	Socioeconômica	61,3±19	60,4±20	0,87
	Psicossocial	56±13	58±22	0,77

* somente 37 pacientes foram questionados sobre a relação entre sintoma respiratório associado a refluxo (SRAR)

SRAR – sintomas respiratórios associados a refluxo

ES- escore de sintomas

Tabela 4 . Características funcionais respiratórias de ambos os grupos, no início do estudo.

Variável	Grupo P(22) Média ± DP	Grupo M(22) Média ± DP	p
PFE diurno	264±86	317±13	0,11
PFE noturno	261±83	307±12	0,14
CVF (% previsto)	85,8±15	79,5±17	0,20
VEF1 (% previsto)	60,4±19	61,6±19	0,83
VEF1/CVF (% previsto)	69,4±13	71,7±11	0,53

PFE - pico de fluxo expiratório

CVF – capacidade vital forçada

VEF1- volume expiratório forçado no 1º segundo

Não observamos diferenças entre os grupos no início do estudo em relação as variáveis clínicas de asma e DRGE bem como dos escores de qualidade de vida e função pulmonar, conforme demonstrados anteriormente.

Em nosso estudo, houve um número maior de mulheres de média idade com sintomas respiratórios de longos anos, predominando doença moderada a grave, visto a quantidade de B-agonista de longa duração e uso de corticóide via oral, necessários para controle de seus sintomas.

Da mesma forma, apresentavam DRGE com altos níveis de exposição ácida esofágica com predominância no período noturno, sendo o grupo placebo com as maiores alterações. Ainda vale a pena salientar que 9 dos pacientes estudados (20%) eram assintomáticos em relação a sua DRGE.

Os resultados das medidas de desfecho foram comparados antes e após a intervenção para cada grupo e entre os grupos ao final do estudo.

Os achados sobre a DRGE nos dois grupos são mostrados na tabela 5:

Tabela 5. Comparação entre as variáveis de DRGE, entre o fim e o início do estudo, para cada grupo, e entre os 2 grupos, ao final do estudo.

Variável	Placebo(22) Média± DP			Medicamento(22) Média± DP			p entre os grupos (final)
	inicial	final	p	inicial	final	p	
ES	12,9±9	12±8	0,2	11,4±7	5,5±6	0,000*	0,07*
DeMeester	40±28	34±17	0,2	29,7±12	8,6±6	0,000*	0,00*
% TT	9,5±7	8,4±4	0,3	7,7±3	1,5±1	0,000*	0,00*
% ORT	8,3±7	7,3±5	0,7	7,2±5	1,5±2	0,000*	0,00*
% SUP	11±14	8,9±8	0,2	7,5±8	1,5±2	0,00*	0,00*
Nº episódios	115±59	95±49	0,008*	94±37	49±33	0,40	0,1

ES: *escore de sintomas*

% TT- *percentual de tempo total de pH < 4*

% ORT - *percentual de tempo em posição supina de pH < 4*

% SUP - *percentual de tempo em posição ortostática de pH < 4*

* - $p < 0,05$

Quanto aos achados sobre o controle da DRGE em ambos os grupos, houve uma expressiva melhora tanto no escore de sintomas como nos índices da pH-metria no grupo tratamento, sendo que apenas 1 paciente deste grupo não teve normalizado seu escore de Demeester após os 3 meses do estudo. Estes achados poderiam ser explicados pela de utilização de IBP de primeira linha e com doses ótimas ao longo do estudo.

Quanto ao controle clínico e funcional da asma, os desfechos foram analisados separadamente. (tabelas 6,7,8)

Em relação ao diário de sintomas, os dados são mostrados a seguir:

Tabela 6. Comparação entre as variáveis de controle clínico da asma, entre o fim e o início do estudo, para cada grupo, e entre os 2 grupos, ao final do estudo.

Variável	Placebo(22) Média± DP			Medicamento(22) Média± DP			p entre os grupos (final)
	inicial	final	p	inicial	final	p	
ES diurno	68, 8±26	64,9±24	0,29	69,2±29	58,9±23	0,01*	0,11
ES noturno	66±25	63,4±26	0,24	66,9±27	57,9±23	0,01*	0,16

ES- *escore de sintomas*

* - $p < 0,05$

Houve uma melhora no escore de sintomas em ambos os grupos isoladamente, porém de maneira estatisticamente significativa no grupo medicamento. Contudo, estas diferenças entre os grupos não foram significativas quando avaliadas ao final do estudo.

Foram realizadas observações quanto a qualidade de vida de uma maneira geral e quanto a seus domínios, a saber, limitação física, sintomas, adesão, socioeconômica e psicossocial, os resultados novamente são apresentados para cada grupo antes e ao final do estudo e entre os grupos ao final do estudo.

Tabela 7. Comparação entre as variáveis de qualidade de vida em asma e seus domínios, entre o fim e o início do estudo, para cada grupo, e entre os 2 grupos, ao final do estudo.

Variável	Placebo(22)			Medicamento(22)			p entre os grupos (final)
	Média± DP		p	Média± DP		p	
	inicial	final			inicial		final
Total	63,8±13	61,8±13	0,25	61,6±15	48,7±12	0,00*	0,001*
Limitação física	60±20	58,1±18	0,31	63,7±15	52,8±17	0,02*	0,67
Sintomas	47,3±23	53,4±24	0,18	55,4±26	40,8±15	0,05*	0,08
Adesão	47,8±26	42,2±26	0,46	53,6±24	37,4±27	0,08	0,55
Socioeconômica	61,3±19	59,7±21	0,62	60,4±20	56,3±19	0,39	0,58
Psicossocial	56±13	51,6±17	0,33	58±22	43,6±23	0,03*	0,11

* - $p < 0,05$

Observa-se na tabela 7 que o grupo medicamento obteve melhora significativa em alguns dos domínios do escore de qualidade de vida e quando comparados os grupos ao final da intervenção, apenas o escore global mostrou diferença estatisticamente significativa porém houve uma tendência para melhora no grupo medicamento em todos os domínios.

As respostas nas provas funcionais de ambos os grupos são mostradas na tabela 8.

Tabela 8. Comparação entre as variáveis funcionais respiratórias, entre o fim e o início do estudo, para cada grupo, e entre os 2 grupos, ao final do estudo.

Variável	Placebo(22)			Medicamento(22)			p entre os grupos (final)
	Média± DP		p	Média± DP		p	
	inicial	final			inicial		final
CVF (% previsto)	85,8±15	85,9±16	0,57	79,5±17	81,3±18	0,79	0,40
VEF1 (% previsto)	60,4±19	58,9±12	0,55	61,6±19	62±21	0,46	0,65
VEF1/CVF (% previsto)	69,4±13	70,2±14	0,162	71,7±11	73,8±14	0,54	0,40
PFE diurno	264±86	267±81	0,59	317±126	327±77	0,23	0,74
PFE noturno	261±83	269±77	0,39	307±121	323±127	0,46	0,10

Não houve modificação mensurável nos valores funcionais respiratórios em ambos os grupos estudados tanto na análise em cada grupo, tampouco quando comparados ao final do estudo.

A relação direta entre sintomas respiratórios associados a sintomas de refluxo (SRAR) quando existente, têm sido considerada por alguns autores como um fator preditivo de boa resposta da asma, quando tratados para DRGE. Diante disso, foram estudados 37 pacientes divididos em 2 grupos denominados SRAR-N e SRAR-S, conforme a presença ou não desta característica. A tabela 9, descreve algumas características iniciais destes 2 grupos, a qual não demonstrou nenhuma diferença significativa conforme demonstrado a seguir.

Tabela 9. Comparação entre algumas variáveis estudadas, entre os grupos com e sem SRAR, no início do estudo.

Variável	SRAR – S N = 15	SRAR – N N= 22	p
ES asma noturno	78±22	58±25	0,15
ES asma diurno	80±22	59±26	0,17
VEF1(%previsto)	66±24	59±14	0,31
VEF1/CVF(%previsto)	75±11	70±11	0,19
CVF (% previsto)	87±11	80±12	0,24
ES DRGE	15±6	11±9	0,12
PFE(diurno)	314±90	286±120	0,43
PFE(noturno)	308±81	287±111	0,52
DeMeester	30±11	35±22	0,36
% Ortostatismo	8,1±3	7,4±7	0,67
% Supino	6±6	10±8	0,12
% TT	7,4±2,5	9±6	0,33
QQV global	61±15	66±14	0,30

Posteriormente, com o intuito de verificar se a característica SRAR, foi um fator preditor de melhora dos parâmetros respiratórios, avaliamos somente o grupo positivo para esta característica, estudando comparativamente antes e após a intervenção terapêutica e também a comparação entre os dois grupos, quanto a algumas das medidas de desfecho do estudo. Estes dados são mostrados na tabela 10.

Tabela 10. Comparação entre algumas variáveis estudadas, para o grupo com SRAR, entre o fim e início do estudo e entre os grupos ao final do estudo.

Variáveis	SRAR – S (n= 15)						p entre os grupos (final)
	Placebo (8)			Medicamento (7)			
	Média± DP			Média± DP			
	inicial	final	p	inicial	final	p	
ES asma diurno	90±16	92±17	0,30	80±21	60±24	0,05*	0,02*
ES asma noturno	81±15	80±14	0,39	77±25	59±27	0,04*	0,03*
PFE diurno	284±98	300±92	0,66	323±86	334±82	0,47	0,62
PEF noturno	266±94	311±90	0,35	324±67	320±72	0,68	0,84
CVF(%)	91±16	94±16	0,60	81±11	85±19	0,22	0,49
VEF1(%)	64±23	64±27	0,29	68±17	73±20	0,11	0,53
QQV global	60±19	62±16	0,33	62±8	46±8	0,01*	0,01*

* - $p < 0,05$

Observa-se na tabela 10 que, houve uma melhora significativa no grupo tratamento nos escores de sintomas de asma e questionário de qualidade de vida global. Além disso, estas mesmas variáveis também se apresentaram com melhora significativa quando comparados os 2 grupos ao final do estudo.

6 DISCUSSÃO

Os estudos que versam sobre a associação entre asma e DRGE tornaram-se de grande interesse no meio científico. Nas últimas duas décadas avolumaram-se as pesquisas no intuito de elucidar e diminuir as controvérsias no que tange as características da relação existente entre estes dois distúrbios.

Inicialmente, vários estudos fisiopatológicos realizados em animais e posteriormente em humanos, tentaram elucidar os mecanismos pelos quais a asma era induzida pelo RGE.³⁷ Estudos realizados na década de 70⁶⁹, comprovaram o desencadeamento de broncoespasmo em cães após infusão de ácido clorídrico no esôfago destes animais, demonstrando uma queda significativa dos parâmetros respiratórios e que desapareceram após realização de vagotomia bilateral. Além disso, suportando a teoria da microaspiração, Tuchmann e cols¹⁰⁰ observaram em um modelo animal que a instilação de 10 ml de ácido no esôfago dos animais produzia um aumento de quase 1,5 vezes na resistência pulmonar total em contraste com um aumento de quase cinco vezes após a instilação de 0,5 ml de ácido diretamente na traquéia.

Dentre os estudos de prevalência, vários confirmam uma expressiva prevalência de DRGE em pacientes asmáticos, variando de 30% a 89%, e significativamente maior quando comparada a população geral^{1,18}, sem definir no entanto a relação entre causa e efeito. As evidências apontam para uma exacerbação da asma pelo refluxo⁷⁰ sem contudo haver umânimidade sobre o assunto.¹⁰⁴ No presente estudo, apesar de não ter sido o escopo deste trabalho, dentre os 73 pacientes asmáticos investigados para DRGE, 49 (67 %) apresentavam tempo de exposição ácida anormal durante a pHmetria de 24 horas.

A correlação entre estas duas doenças também foi estudada através de ensaios clínicos avaliando o papel do tratamento da DRGE na melhora da asma^{42,62,99}, sem que estes resultados contudo, dirimissem as controvérsias sobre o tema. Nos últimos anos, duas grandes revisões foram publicadas a cerca do impacto do tratamento da DRGE sobre o controle da asma. Na primeira³⁶ concluiu-se que o tratamento da DRGE melhora os sintomas em 69% dos casos, reduz o uso da medicação para asma em 62% além de determinar uma melhora no pico de fluxo vespertino em 26% destes pacientes, porém sem modificação expressiva nos

demais parâmetros funcionais. Na segunda⁴¹ concluiu-se que o tratamento de DRGE, não melhora consistentemente os sintomas da asma, reduz o uso de medicações ou a função pulmonar. Contudo, os próprios autores reconhecem as limitações metodológicas dos estudos incluídos nestas revisões, ressaltando a necessidade de outros ensaios clínicos voltados a esta questão.

Um dos pontos controversos descritos por estes autores é de que nos ensaios clínicos estudados, apenas 6 utilizaram IBPs^{38,42,62,67,74,99}, medicamentos atualmente considerados de primeira escolha para a DRGE. Além disso, estes estudos demonstraram que pacientes com manifestações respiratórias da DRGE necessitariam de doses maiores de IBP para o controle de seus sintomas, a exemplo do que demonstrou Harding⁴² em seu estudo, no qual 30% dos pacientes precisaram de mais de 20 mg de omeprazol diários para suprimir a acidez gástrica. Com base nestes dados, optamos pela realização de nova pHmetria de 24 horas ao final do estudo com o intuito de verificar a real eficácia da supressão ácida instituída, objetivando facilitar a análise dos resultados.

No presente estudo houve uma supressão expressiva da acidez esofágica no grupo que utilizou medicação, uma vez que apenas 1 paciente neste grupo não teve normalizado seu escore de DeMeester ao final do estudo. Estes achados poderiam ser explicados pelo uso de um IBP de reconhecida eficácia e em doses adequadas ao longo do estudo. Outros autores⁴² utilizaram-se deste recurso para os mesmos fins e concluíram ser a verificação da ablação ácida ao final do estudo, fator de importância no contexto do tratamento e aferição de seus resultados.

Em relação as características da manometria esofágica nestes pacientes, encontramos em ambos os grupos no início do estudo um tônus do EEI no limite inferior da normalidade. Estes achados coincidem com os dados em um estudo prévio realizado neste mesmo serviço onde o perfil de 164 pacientes asmáticos foi analisado, tendo observado alterações em 52 (32%) destes, mais comumente disfunções motoras do corpo do esôfago ou tônus do EEI no limite inferior da normalidade, sendo em média 15,3 mmHg.⁹² Em estudo semelhante, Fouad et al³⁹ também detectaram uma incidência elevada de alterações manométricas em pacientes asmáticos quando comparados a um grupo controle, sendo a motilidade esofageana não efetiva o distúrbio mais comum, o qual ocorrera em 53% dos pacientes. Em ambos os estudos os autores sugerem que a associação de anormalidade na pHmetria e dismotilidade esofágica pode ser indicativa de

microaspiração de ácido neste grupo como fator desencadeante, agravante ou mantenedor dos sintomas respiratórios.

No tocante aos resultados dos diferentes parâmetros da pHmetria analisados, mantiveram-se as tendências descritas no estudo prévio⁹², observando-se também no presente estudo um claro predomínio de aumento da exposição do esôfago distal ao ácido durante o decúbito em ambos os grupos. Isto está de acordo com a literatura a qual também demonstra uma predominância de refluxo gastroesofágico ácido em posição supina nos pacientes com sintomas respiratórios, sobretudo nos asmáticos.^{43,95,101}

Em nosso estudo, a população avaliada constituiu-se de asmáticos de longa data em uso continuado de corticósteróides, sendo necessária em uma grande parcela destes pacientes a associação de B2I no tratamento de sua doença. Apesar desta terapêutica, muitos apresentavam sintomas diurnos e noturnos além de limitação da sua qualidade de vida, fatos estes que sugerem ser esta uma população de asmáticos com doença mais severa. Poucos estudos na literatura que compararam IBP com placebo, descreveram ou sugeriram a gravidade da doença respiratória. Harding et al,⁴² é um dos poucos ensaios terapêuticos que mencionam a gravidade da expressão clínica dos pacientes analisados, contudo tratava-se de um estudo aberto. Este fator torna-se importante uma vez que a ausência da mensuração no início do protocolo poderia ser mais um fator de viés nestes estudos, já que pacientes com enfermidades mais graves são menos propensos a melhoras expressivas de suas doenças, interferindo assim na sua análise final.

Outro fator que reputamos ser de importância em nosso estudo foi a utilização da pHmetria de 24 horas precedida de manometria esofágica no diagnóstico inicial e no controle final da DRGE. Com exceção novamente do estudo de Harding et al⁴² citado anteriormente, nenhum outro estudo descrito na literatura utilizou de maneira sistemática este meio diagnóstico e ainda como controle terapêutico, ao final deste.

Contudo, por ser um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e de metodologia complexa, algumas deficiências e limitações na sua realização devem ser mencionadas. O tamanho final da amostra foi pequeno, podendo assim ter contribuído para a ausência de achados mais contundentes nos desfechos analisados. Nos ensaios clínicos comentados anteriormente, em que a amostra de pacientes foi maior, Kiljander⁶² estudou 57 pacientes de forma controlada e cruzada, verificando uma melhora funcional de 20% em 35% dos pacientes tratados.

Ademais, o tempo de seguimento de 3 meses pode ter sido pequeno para a verificação de melhora nos parâmetros funcionais destes pacientes, visto que os estudos que demonstraram melhoras mais incisivas do ponto de vista funcional respiratório foram justamente aqueles que apresentavam tempo de seguimento mais prolongado ou os que avaliaram o tratamento cirúrgico da DRGE.⁹⁴

Nosso estudo avaliou a terapia do RGE ao longo de três meses em pacientes asmáticos de maneira randomizada e controlada por placebo, demonstrando melhora estatisticamente significativa apenas no escore de sintomas e na qualidade de vida em asma quando estes obtiveram redução na exposição do esôfago distal ao ácido.

O presente estudo, a exemplo de outros descritos^{13,66} na literatura, não demonstrou mudanças na função respiratória nestes pacientes tratados com ablação ácida. Este paradoxo foi encontrado também em outros estudos em que o tratamento clínico ou mesmo cirúrgico da DRGE melhorara os sintomas de asma a despeito de não demonstrarem melhora na função pulmonar. Eventualmente, as limitações já descritas neste e em outros estudos, tais como o número reduzido de pacientes ou mesmo um tempo de ablação ácida demasiado curto, poderiam ter contribuído para tais resultados. Estes achados também poderiam ser explicados por evidências que demonstram um aumento da ventilação-minuto como fator desencadeante de dispnéia e desconforto torácico em pacientes submetidos a perfusão ácida esofágica sem, contudo, haver obstrução das vias aéreas. A exemplo disso, Field et al³⁵, estudaram indivíduos sem doença respiratória encaminhados para avaliação de motilidade esofágica e demonstraram que a perfusão ácida do esôfago provocava um aumento da ventilação-minuto nestes pacientes, sendo que a perfusão de solução salina tendia a normalizar esta alteração, concluindo então que a estimulação ácida esofágica poderia desencadear sintomas respiratórios por um outro mecanismo que não a obstrução brônquica.

A medida que o conhecimento sobre as doenças respiratórias vem evoluindo nas últimas décadas, vem ocorrendo mudanças nos parâmetros de avaliação da eficácia de novos tratamentos ou intervenções. Medidas de desfecho denominadas objetivas utilizadas durante muito tempo tais como espirometria e pico de fluxo expiratório, vem sendo complementadas pela busca de medidas relatadas pelos próprios pacientes, como por exemplo questionários de sintomas e avaliação da qualidade de vida relacionada a doença, as quais são denominadas subjetivas.¹⁰⁶

Além disso, estes próprios parâmetros que utilizam medidas de desfecho objetivas calcadas apenas em mudanças numericamente arbitrárias ou através de comparações estatísticas, vem sendo substituídas por alterações numéricas que se demonstrem clinicamente relevantes, obtendo um impacto mais direto na qualidade de vida destes pacientes.

Quanto a asma, existem evidências atuais que apontam para o fato de que a comparação entre as variáveis clínicas e funcionais normalmente avaliadas com os índices de qualidade de vida é modesta, de tal sorte que sabemos que a experiência dos pacientes em relação a sua doença não pode ser avaliada somente através de testes funcionais, sendo necessária a utilização de instrumentos específicos e independentes para este fim. Desta forma, medir esse impacto utilizando questionários validados de qualidade de vida específicos para asma, tornou-se de grande importância numa avaliação mais global e realista das alterações produzidas por alguma intervenção terapêutica nesta doença. Juniper et al⁵² desenvolveram um questionário de qualidade de vida específico em asma que demonstrou ser um instrumento capaz de detectar o impacto da doença no bem estar e possíveis alterações nas atividades habituais neste grupo de pacientes. Em nosso meio, Fernandes et al³³ publicaram com base nas áreas de domínio investigadas previamente por Juniper et al, a validação de um questionário de qualidade de vida em asma adaptado para a realidade da população brasileira. Não obstante, são poucos os estudos descritos na literatura que utilizaram como medidas de desfechos parâmetros clínicos e laboratoriais, além da análise da qualidade de vida nestes pacientes. Tendo como exemplo novamente os 6 ensaios clínicos que compararam placebo aos IBPs^{38,42,62,67,74,99}, apenas três^{42,62,67} utilizaram escores de sintomas e avaliação da qualidade de vida, enquanto os demais usaram como medidas de desfecho, apenas alterações percentuais na espirometria, PFE ou DP20 para metacolina.

Neste estudo, foram avaliadas medidas subjetivas como escore de sintomas diurnos e noturnos, demonstrando uma melhora significativa no grupo que utilizou medicamento. Ademais, a análise da qualidade de vida demonstrou uma melhora importante em alguns dos domínios do questionário, demonstrando inclusive diferença quando comparados os dois grupos ao final do estudo. Estes resultados estão de acordo com os poucos estudos publicados que analisaram a qualidade de vida em asma após tratamento da DRGE. Levin et al⁶⁷ em um ensaio do tipo

cruzado, acompanhou 9 pacientes chegando também a conclusão que o grupo tratado apresentou escores de qualidade de vida melhores que o grupo placebo, ainda que a comparação tenha envolvido uma amostragem bastante reduzida.

Outro aspecto importante discute a presença de sintomas respiratórios associados aos de refluxo gastroesofágico, descrito anteriormente por Field em 1996³⁴, que vem a consubstanciar a evidência da associação entre estas duas doenças. Esta característica, denominada pelo autor SRAR, se refere a pacientes asmáticos portadores de DRGE que referiam sintomas respiratórios (principalmente sibilância e/ou acessos de tosse) diretamente relacionados a ocorrência de sintomas de RGE (pirose ou regurgitação). Harding⁴², estudando esta característica em seu ensaio clínico, identificou-a como preditora de melhora nos parâmetros respiratórios avaliados. Apesar disso, este foi o único estudo publicado que considerou esta característica em sua amostra, sendo possivelmente mais um fator determinante no encontro dos resultados discrepantes nos demais ensaios clínicos.

Em nosso estudo, avaliamos através de questionário a presença de SRAR nos pacientes, sendo que a maioria não apresentou este fator. Foram também comparadas algumas características iniciais destes pacientes, dividindo-os em relação a presença ou não de SRAR, no intuito de melhor definir este grupo de asmáticos sem, no entanto, não encontrar-se quaisquer diferenças significativas em tal análise. Apesar disso, quando apenas os pacientes com SRAR foram observados em relação aos desfechos do estudo, encontramos novamente uma diferença significativa na melhora do escore de sintomas e na qualidade de vida no grupo que utilizou medicamento. Sendo assim, poderíamos inferir que a pesquisa desta característica em pacientes asmáticos portadores de DRGE sintomática possa ser um subsídio importante na indicação da terapia neste grupo de pacientes.

À medida que se avança no conhecimento das manifestações extra-esofágicas da DRGE, mormente em seus sintomas respiratórios, cresce a necessidade de empreender-se um estudo amplo de prevalência da DRGE avaliando asmáticos em uma população não referenciada, ou seja, livre dos vícios de seleção, e ainda dispendo da confirmação objetiva da presença de exposição esofágica anormal neste grupo de pacientes. Além disso, há evidências suficientes que indicam que muito há o que se fazer no âmbito da intervenção terapêutica neste grupo de pacientes. Torna-se imperativo que se estabeleçam quais as características destes pacientes asmáticos que serviriam como preditores de

resposta à terapia da DRGE. Ainda neste contexto, estabelecer-se-iam quais seriam os parâmetros mais adequados para a mensuração desta resposta.

Atualmente existem evidências inquestionáveis da associação entre estas duas doenças. Com o adequado embasamento científico e compreensão fisiopatológica acerca desta associação, nos aproximamos da possibilidade de oferecermos a este grupo de pacientes uma abordagem mais efetiva para o diagnóstico e, por conseguinte, de seu tratamento.

Decerto o presente estudo não é, e não deverá ser o último nesta linha de pesquisa. Assim sendo, a realização de novos ensaios terapêuticos com uma população adequada e em número suficiente, utilizando métodos de diagnóstico acurados como os descritos em nosso estudo, com formas de tratamento mais eficazes, com tempo de seguimento adequado, melhores critérios de resposta, serão capazes de demonstrar com mais clareza o efeito do tratamento da DRGE na melhora clínica dos pacientes asmáticos.

7 CONCLUSÃO

- o tratamento da DRGE melhorou significativamente a qualidade de vida e o índice de sintomas nos pacientes asmáticos sem, no entanto, alterar significativamente os parâmetros funcionais respiratórios.
- Não foi demonstrada nenhuma característica clínica que diferenciasse os pacientes que obtiveram melhora nos desfechos avaliados. Não obstante, os pacientes que apresentavam sintomas respiratórios associados aos de refluxo (SRAR) obtiveram melhores índices de reposta nos desfechos avaliados.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johanson, J. F. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injures. American Journal Medicine. 2000(108):99-103.
2. Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Jornal de Pneumologia. 2003(25):110-20.
3. Highlights of the Expert Panel : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Naüonai Institute of Health/nationaf Heart, Lung and Blood Institute. 1997.
4. Consenso Brasileiro da Tosse. Jornal de Pneumologia 1998(24):51-510.
5. Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Jornal de Pneumologia 1998(24(4)):173.
6. The International Sudy of Asthma and Allergy in Childhood (ISSAC). Steering Committee. Eur Respir J 1998 (12):315-335.
7. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol 2002(28(sup11)):29.
8. Alexander J, Hunt L, Patel A. Prevalence, Pathophysiology and Treatment of Patients With Asthma and Gastroesophageal Reflux Disease. Mayo Clinic Proceedings 2000;75(10): 1055-1063.
9. Allen C, Anvari M. Gastroesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic funduplications. Thorax 1998;53:963-968.
10. Ayres J. Milles J. Oesophageal reflux and asthma. Eur Respir J 1996;9:1073-1078.
11. Barnes P, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroides in asthma. Am Rev Res Dis 1993;148(1-26).
12. Barnes P, Pedersen S, Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroides in asthma. Am J Respir Care 1998;157:1-53.
13. Boeree MJ, Peters FTMI SD. P. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastroesophageal reflux. Eur Respir J 1998;11:1070-1074.
14. Bousquet J, Jeffrey P, Busse W. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1720-1745.
15. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. N Engl J Med 2001;344(5):350-362.
16. Cardoso P. Fronteiras Entre Doenças Digestiva e Respiratória. In: Silva LCC, editor. Conduas em Pneumologia. Porto Alegre: Revinter; 2000. p. 735-754.

17. Cardoso P, Gastal O. Avaliação da Função Esofágica. In: Silva, LCC. Editor. *Conduitas em Pneumologia*. Porto Alegre: Revinter; 2000. p. 122-127.
18. Carmona-Sanches R, Valdovinos-Dias MA, MT F, al e. El reflujo gastroesofágico en pacientes asmáticos: estudio de frecuencia y correlacion clínica. *Gac Méd Méx* 1999; 135(5) :471-475.
19. Castell D. pH monitoring versus other tests for gastroesophageal reflux disease: is this the gold standard? In: Richter JE, editor. *Ambulatory esophageal pH monitoring: practical approach and clinical applications.*; 1991. p. 101-113.
20. Castell D, Richter J. *The Esophagus*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999. PP.258-65.
21. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999;402(suppl): B5-B11.
22. Csendes AI, Smok GI, Cerda G. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 190 control subjects and in 236 patients with gastroesophageal reflux, erosive esophagitis or Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 1997;10:38-42.
23. DeMeester T, Johnson LI, Joseph G. Patterns of gastroesophageal reflux in healthy and disease. *Ann Surg* 1976; 184:459-470.
24. Dempsey O, Kennedy G, Lipworth B. Comparative efficacy and anti-inflammatory profile of one daily therapy with leukotriene antagonist or low-dose inhaled corticosteroid in patients with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(1):68-74.
25. Dent J, Holloway R, Toouli J, Dodds W. Mechanism of lower oesophageal sphincter incompetence in patients symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988;29: 1020-1028.
26. Devault K, Castell D. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1434-1442.
27. DeVault K, Castell D. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1443-1442.
28. DeVault K. Overview of medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin Am* 1999;28:831-845.
29. Dobhan R, Castell D. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1993;88:25-29.
30. Dodds W, Dent J, Hogan W. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *New Engl J Med* 1982;307:1547-1552.

31. Evans R, Mutlally D, Wilson R, et al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades. *Chest* 1987;91:655-745.
32. Fennerty M. Extraesophageal and gastroesophageal reflux disease: presentation and approach to treatment. *Gastroenterol Clin N Am* 1999;28:861-874.
33. Fernandes A, Oliveira A. Avaliação da qualidade de vida em asma. *J Pneumol* 1997;23: 148-152.
34. Field SK, Underwood M, Brant R, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996;109(2):316-22.
35. Field SK, JA E. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1058-1062.
36. Field SK. Does medical antireflux therapy asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest* 1998;114:275-283.
37. Fiss E. Estudo do reflexo esofago-bronquico em pacientes portadores de asma. [TESE] 1993; São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
38. Ford GA, Oliver PS, Prior JS, et al. Omeprazole in the treatment of asthmatics with nocturnal symptoms and gastro-esophageal reflux: a placebo-controlled cross-over study. *Postgrad Med J* 1994;70:350-54.
39. Fouad Y, Katz P, Hatlebackk J, Castell D. Ineffective Esophageal Motility: The Most Common Motility Abnormality in Patients With GERD-Associated Respiratory Symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1464-1467.
40. Fuchs K, DeMeester T, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1987;102(4):575-580.
41. Gibson P, Henry R, Coughlan J. The effect of treatment for gastroesophageal reflux on asthma in adults and children (Cochrane Review): Oxford: Update Software; 1999.
42. Harding S, Richter J, Guzzo M, et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996; 100: 1394-1399.
43. Harding S, Guzzo M, Richter J. 24-h esophageal pH testing in asthmatics adults. *Chest* 1999;115:848-856.
44. Harding S, Sontag S. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:s23-s32.
45. Holgate S. Genetic and environmental mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-1146.

46. Homer R, Elias J. Consequences of long-term inflammation: airway remodeling. *Clin Chest Med* 2000;21:331-344.
47. Isacs P, Martins J, Edwards S. Assessment of gastroesophageal reflux disease: comparison of reflux scintigraphy with endoscopy biopsy and esophageal pH monitoring. *Hepatogastroenterology* 1990;37(2):198-201.
48. Jenkins A, Cowan R, Richter J. Gastroesophageal scintigraphy: is it a sensitive screening test for gastroesophageal reflux disease? *J Clin Gastroenterol* 1985;7(2):127-131.
49. Johanson J. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries. *American Journal of Medicine* 2000;108:99-103.
50. Johansson J, Ask P, Fransson S, Tibbling L. Oesophagitis, signs of reflux, and gastric acid secretion in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Scand. J Gastroenterol* 1986; 21:837-847.
51. Johnson L, Demeester T. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62:325-332.
52. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47(2):76-83.
53. Kahrilas P. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 1996;276:983-988.
54. Bray J. Recent advances in the treatment of asthma and hay fever. *Practitioner* 1934; 34:368-371.
55. Katz P. Disorders of Esophagus. In Barker LRJ, Zieve PD. 4 ed: Williams & Wilkins; 1995. PP. 435-447.
56. Katz P. Treatment of gastroesophageal reflux disease: use of algorithms to aid in management. *Am J Gastroenterol* 1999;94:s3-s10.
57. Johanson JF. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux and symptoms in asthma. *Chest* 1996;109(2):316-322.
58. Katz P, Castell D. Approach to the patient with unexplained chest pain. *Am J Gastroenterol* 2000;95 :4-8.
59. Katz P. Gastroesophageal reflux disease - State of the art. *Reviews in Gastroenterological Disorders* 2001; 1(3): 128-136.
60. Kaul B, Petersen H, Grette K, Erichsen H, Myrvold H. Scintigraphy pH measurement, and radiography in the evaluation of gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 289- 294.

61. Kaul C, Hesieh J, Tsai P, Sun S. Detection of esophagitis by 99mTc-methoxyisobutylisonitrile chest SPECT. *J Nucl Med* 2000;104:152-162.
62. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietnen EK, et al. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled, crossover study with omeprazole. *Chest* 1999;116:1257-1264.
63. Knol E, Castell D. Clinical Spectrum and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. In: Castell DO, editor. *The Esophagus*. Pennsylvania: Unttle, Brown and Company; 1995. p. 435-442.
64. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl Med* 1999;340:825-831.
65. Laitinen L, Laitinen A, Haahtela T. Airflow mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:697-704.
66. Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991;99:1330-1335.
67. Levin TR, Sperling RM, Ker, M. Omeprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1060-63.
68. Locke R, Talley N, Fett S. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
69. Mansfield L, Hameister H, Spauding H, et al. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distension. *Ann Allergy* 1981;47:431-434.
70. Mansfield L. Gastroesophageal reflux in asthma. *Postgrad Med* 1989;86:265-9.
71. Masclee A, De Best A, Jansen J. Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand. J Gastroenterol* 1990; 25:225-230.
72. Mattox H, Richter J. Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 1990;89:345-356.
73. Mauad T, Souza A, Saldiva P, Dohnikoff M. Remodelamento brônquico na asma. *J Pneumol* 2000;26:91-98.
74. Meier JH, Mcnally PR, Punja M, et al. Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatic with gastroesophageal reflux? A double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig Digest Sci* 1994;39:2127-2133.
75. Mittal R, Holloway R, Penagini R. Transient lower esophageal sphincter

- relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109:601-610.
76. Moraes-Filho J, Cecconelo I, Gama-Rodrigues J. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:241-248.
77. Nasi A, Cenatti A, Filho J, Cecconelo I, Gama-Rodrigues J. Doença do Refluxo Gastroesofágico. In: Nasi A, editor. *Avaliação Funcional do Esôfago - Manometria e pH-metria Esofágicas*. São Paulo: Roca; 2001. p. 78-88.
78. National Heart and Blood. Global Strategies for asthma management and prevention. NHLBL WHO Workshop Report 1995:3595 - 3659.
79. Nebel O, Fomes M, Castell D. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Dig Dis* 1976;21:953-956.
80. Paula CL, Savassi-Rocha P, Cunha M, Costa M. *Tópicos Gastroenterologia*. Rio de Janeiro: Medsi; 2000.
81. Pizzichini M, Pizzichini E. *Inflamação das Vias Aereas na Asma*. Porto Alegre: Revinter; 2000.
82. Pryde A. Procedures for pH monitoring. In: EVANS DB, GK, editor. *Clinical Measurement in Gastroenterology*: Oxford, Blackwell Science; 1997. p. 100-110.
83. Quanje, P. H.; Lebowitz, M.; Gregg, I. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a working party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;10(24):2-8.
84. Quigley E. 24-h monitoring for gastroesophageal reflux disease: already standart but not yet gold? *Am J Gastroenterol* 1992;87: 1071-1075.
85. Richter J, Castell D. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis; diagnostic and therapy. *Ann Intern Med* 1982;97:93-99.
86. Richter J, Bradley L, DeMEESTER T. Normal 24-h ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender. *Dig Dis Sci* 1992;37:849-856.
87. Richter J. Asthma and gastroesophageal reflux disease: the truth is difficult to define. *Chest* 1999;116(5): 1150-1152.
88. Roche W. Inflammatory and structural changes in the small airways in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Rev* 1998;157:191-194.
89. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 1994;106:1071-1076.

90. Salvi S, Krishna M, Sampson A. The anti-inflammatory effects of leukotriene-modifying drugs and their use in asthma. *Chest* 2001;119:1533-1543.
91. Santanello N, Zhang J, Seidenberg B. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J*. 1999;14:23-27.
92. Santos LH, Cardoso PFG, Hetzel J, Ribeiro IOI. Ph-metria esofágica de 24 horas em pacientes asmáticos.[resumo]Congresso Brasileiro de Pneumologia, São Paulo, 2002.
93. Sloan S, Rademaker A, Kahrilas P. Determinants of gastroesophageal junction competence: hiatal hernia, lower esophageal sphincters or both? *Ann Intern Med* 1992;117:977-982.
94. So JBY, Zeitle S, Sonf DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998;124:28-32.
95. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Effects of positions eating and bronchodilators on gastroesophageal reflux in asthmatics. *Dig Dis Sci* 1990;35:849-56.
96. Sontag SJ. Gastroesophageal Reflux and Asthma. *Am J Rev* 1997;103:584-590.
97. Stranghefli V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the domestic/international gastroenterology surveillance study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 34 (suppl231): 20- 28.
98. Tantisira K, Weiss S. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56(suppl2):64-74.
99. Teichtahl H, Yeomans ND, Kronborg IJ, et al. Adult asthma and gastroesophageal reflux: the effects of omeprazole therapy on asthma. *Aust NZ J Med* 1996; 26:671-76.
100. Tuchman D, Boyle J. Comparisons of airways responses following tracheal and esophageal acidification in the cats. *Gastroenterology* 1984;87:872-879.
101. Ulualp S, Toohill R, Hofmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophageal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1999;13:197-202.
102. Vaezi M, Singh S, Richter J. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995;108:1897-1907.
103. Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *Allergy Clin Immunol*. 2000;105:9-19.
104. Weesseling G, Brummer RJ, Wouter EF. Gastric asthma? No change in

respiratory impedance during intraesophageal acidification in adult asthmatics. *Chest* 1993;104:1733-6.

105. Weiss S. Asthma epidemiology: risk factors and natural history. Philadelphia; 1996, 231-5.
106. Wilson I, Cleary P. Linking clinical variables with health-related quality of life. *JAMA* 1995;273:59-65.
107. Kennedy, J. "Silent" gastroesophageal reflux: an important but little known cause of pulmonary complications. *Dis Chest* 1962; 42:42-45.
108. Shay S, Abreu S, Tsuchida A. Scintigraphy in gastroesophageal reflux disease: a comparison to endoscopy, LESp, and 24h pH score, as well as to simultaneous pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(9):1094-1101.
109. Winters C, Spurling T, Chobanian S. Barrett's esophagus. A prevalent occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92:118-123.
110. Perrin Fayole M, Bel A, Kofman J, et al. Asthma and gastroesophageal reflux. Results of a survey of over 150 cases. *Pourmon Coeur* 1980; 36: 225-230.
111. O'Connell S, Sontag SJ, Miller T, et al. Asthmatics have a high prevalence of reflux symptoms regardless of the use of bronchodilators. *Gastroenterology* 1990;98(2):97.
112. Mays EE. Intrinsic asthma in adults, association with gastroesophageal reflux. *JAMA* 1976;36:2626-2628.
113. Kjellen G, Tibbling L, Wranne B. Effect of conservative treatment of oesophageal dysfunction on bronchial asthma. *Eur Respir J* 1981; 62:190-197.
114. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut* 1992; 33:872-876.
115. Santos OR, Jaquimet RS, Sánchez OM, et al. Reflujo gastroesofágico en asma bronquial alérgica: estudio controlado. *Rev Alerg Mex* 1999; 46:38-40.
116. Nagel RA, Brown P, Peras WH, et al. Ambulatory pH monitoring of gastro-oesophageal reflux in 'morning dipper' asthmatics. *Br Med j* 1988; 297:1371-1373.
117. Giudicelli R, Dupin B, Surpas P, et al. Reflux gastro-esophagien et manifestations respiratoires: attitude diagnostique, indications thérapeutiques et résultats. *Ann Chir* 1990;44:552-554.
118. Sontag SJ, O'Connell S, Miller T, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilators. *Gastroenterology* 1990;99:613-620.

119. DeMeester TR, Bonavina L, Iacone C, et al. Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux. *Ann Surg* 1990; 11:337-345.
120. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994; 106(6): 1793-1796.
121. Sing K, Nain CK, Sharman BC, et al. Silent gastroesophageal reflux in bronchial asthma. *J Assoc Phys Indian* 1998;46(2):179-181.
122. Dal Negro R, Pomari C, Micheletto C. Prevalence of gastroesophageal reflux in asthmatics: a Italian study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31:371-375.
123. Garcia-Compéan D, Gonzalez Villegas M, Galindo G, et al. The prevalence of gastroesophageal reflux in patients with extraesophageal symptoms referred from otorhinolaryngology, allergy, and cardiology practices: a prospective study. *Dig Dis* 2000;18: 178-182.
124. Vicent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J, et al. Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10:2255-2259.
125. Ducolone A, Vandevine A, Jouin H, et al. Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:327-332.
126. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult to control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103(6):1662-1665.
127. Mansfield L, Stein M. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978.
128. Herve P, Denjean A, Jian R, et al. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatics subjects. *Am Res Respir Dis* 1986; 134: 986-989.
129. Jack C, Calverly P, Donnelly, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatics patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995; 50:201-204.
130. Field SK. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatics adults. *Chest* 1999; 115:848-856.
131. Goodall RJ, Earis JE, Cooper DN, et al. Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1981; 36:116-121.
132. Harper PC, Bergner A, Kaye DM. Antireflux treatment for asthma. Improvement with associated gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1987;147:56-60.

133. Gustafsson PM, Kjelman N-IM, Tibbling L. A trial of ranitidine in asthmatic children and adolescents with or without pathological gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J* 1992; 5: 201-06.
134. Ekstrom T, Lindgren BR, Tibbling L. Effects of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastroesophageal reflux: a double-blind crossover study. *Thorax* 1989; 44:19-23.
135. Morales JEG, Hernandez LI, Spencer DG. Asma asociada a reflujo gastroesofágico. *Ver Alerg Mex* 1998; 45(1):16-21.

ANEXOS

ANEXO 1 – Ficha de Atendimento

FICHA DE ATENDIMENTO – PRIMEIRA VEZ

IDENTIFICAÇÃO

NOME:

IDADE:

SEXO:

COR:

ESTADO CIVIL:

PROFISSÃO:

PROCEDÊNCIA:

NATURALIDADE:

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL:

INÍCIO DA DOENÇA:

FREQUÊNCIA DAS CRISES:

OCASIÃO EM QUE OCORREU AS CRISES:

INTENSIDADE DAS CRISES (Atendimentos em emergências, hospitalizações e internações em UTI)

SINTOMAS NOTURNOS:

FATORES DESENCADEANTES: () Infecção trato resp. sup. () alergenos () fumo passivo
() exercício () emoções () alimentos

FATORES DE ALÍVIO:

TRATAMENTOS ANTERIORES E SUA REGULARIDADE:

USO DE CORTICÓIDE SISTÊMICO (Frequência de uso e doses):

USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS INALATÓRIOS (Se continuado ou não):

USO DE BRONCODILATADORES (Quais e como usa):

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS DE REPETIÇÃO (Sinusite, pneumonia):

SINTOMAS DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO (QUAIS): () azia () regurg. Acida () rouquidão
() laringite

- tempo de sintomas:

- sintomas noturnos:

OUTROS MEDICAMENTOS USADOS (Anti-hipertensivos, etc...):

ATOPIA PESSOAL E FAMILIAR (Asma, rinite alérgica, dermatite atópica, reações alérgicas a fármacos):

EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS (Características do domicílio, do quarto, da cama, forração – carpete, cortinas, locais úmidos e com mofo):

ANIMAIS DOMÉSTICOS (Cães, gatos, pássaros):

ANTECEDENTES PESSOAIS:

ANTECEDENTES FAMILIARES:

ANEXO 2 – Consentimento Informado

ESTUDO:

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DE PACIENTES ASMÁTICOS COM REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO APÓS TERAPIA COM PANTOPRAZOL.

1) Informações sobre o estudo

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa médica cujo tema aborda duas doenças comuns na população em geral, a Asma Brônquica e a Doença do Refluxo Gastroesofágico. A primeira caracteriza-se por uma inflamação dos brônquios, em resposta a vários estímulos onde os principais são: poeira domiciliar, mudança de temperatura e infecções virais como por exemplo o resfriado comum, provocando no indivíduo, crises de falta de ar, tosse e chiado no peito; a segunda caracteriza-se pelo retorno de ácido do estômago em direção ao esôfago (refluxo), causando azia e má digestão podendo ainda desencadear ou potencializar crises de asma.

A finalidade deste estudo é verificar se o paciente que tem asma e refluxo gastroesofágico, tomando o pantoprazol, uma medicação anti-ácida, melhora de suas crises de asma e diminui a quantidade de medicação usada para a falta de ar.

1.1) Descrição do estudo

O pantoprazol é uma medicação anti-ácida por via oral que inibe a produção de ácido pelo estômago, desta forma ele diminui a acidez do esôfago, contribuindo para melhora da azia, da má digestão e possivelmente das crises de asma.

Farão parte do estudo, cerca de 138 pacientes, os quais serão todos atendidos no Pavilhão Pereira Filho - Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Este estudo será desenvolvido para avaliar a eficácia de 01 dose por dia de pantoprazol comparada com placebo (substância inativa) em pacientes asmáticos com refluxo gastroesofágico.

Se você concordar em participar do estudo, será designado de forma aleatória a receber um dos dois planos de dosagem, o pantoprazol ou placebo. Você continuará utilizando suas medicações para asma. Nem você nem seu médico saberão se você está tomando o pantoprazol ou não.

O plano de dosagem é tomar 01 comprimido de 40mg, 01 vez ao dia por via oral. A sua participação neste estudo, será até de aproximadamente 90 dias.

O laboratório fornecerá o tratamento completo por 90 dias para cada paciente do estudo, não necessitando portanto que você tenha qualquer gasto com a medicação durante todo o estudo.

1.2) Procedimentos

Antes de você receber a medicação do estudo realizará os seguintes procedimentos:

- preencherá um questionário em casa sobre qualidade de vida em asma
- durante 10 dias,realizará e anotarà medidas do pico do fluxo expiratório (PFE)-ao acordar pela manhã e ao deitar a noite. O PFE é medido através de um tubo de acrílico que vai lhe ser dado pelo médico, onde você vai soprar forte e rápido, com a finalidade de medir o volume de ar expirado pelos pulmões em litros por minuto.
- consulta e exame médico
- radiografia do esôfago
- prova de função pulmonar (vai soprar em um tubo conectado a um aparelho computadorizado, que medirá sua capacidade respiratória para se confirmar o diagnóstico de asma).
- phmetria esofágica de 24 horas (exame que mede a acidez do esôfago durante 24 horas, através de uma sonda fina colocada pelo nariz, ligada a um aparelho portátil que você levará para casa).

Após a realização destes exames lhe será dada a medicação no consultório médico e a cada 15 dias você retornará para avaliar sua condição de saúde e sua resposta ao tratamento instituído. Ao final dos 90 dias de tratamento, você se submeterá novamente a prova de função pulmonar, ao

preenchimento do questionário de qualidade de vida em asma e as medidas do PFE matinal e noturno, com a finalidade de avaliar sua melhora com a terapêutica realizada.

2) Riscos e desconfortos

O pantoprazol é uma medicação anti-ácida bem tolerada, entretanto pode ocasionalmente provocar dores de cabeça e diarreia. Náuseas, erupções na pele, prurido e vertigem podem acontecer raramente. Quaisquer destes efeitos poderão ser esclarecidos e tratados junto ao seu médico.

Os exames complementares utilizados neste estudo não envolvem riscos para a sua saúde, entretanto podem causar enjôo e desconforto temporário. Todos os exames à que você será submetido(a) são totalmente indolores e não necessitam de medicação sedativa.

3) Benefícios

De acordo com estudos anteriores, o uso de medicação anti-ácida resultou em melhora da asma em parte dos pacientes, portanto é possível que você se beneficie participando deste estudo. Seus prováveis benefícios serão: diminuição das crises de asma, melhora da azia e da má digestão, caso as tenha, e diminuição da necessidade do uso de medicação para falta de ar. A sua participação neste estudo vai resultar em uma melhor compreensão da eficácia do pantoprazol e possivelmente contribuirá para o surgimento de mais uma opção de tratamento para a asma brônquica.

4) Confidencialidade e remoção do estudo

As informações obtidas deste estudo, incluindo registros clínicos e/ou hospitalares, serão confidenciais e não serão liberadas ou reveladas a qualquer pessoa sem o seu consentimento escrito, exceto ao seu médico. A qualquer momento você poderá pedir para sair do estudo sem qualquer prejuízo para sua saúde, entretanto a partir deste momento, seu suprimento de medicação antiácida ou placebo será interrompido pelo fabricante.

5) Consentimento do paciente

A natureza deste estudo, bem como riscos e benefícios, foram-me esclarecidos pelo responsável pelo estudo. Foi-me dada a oportunidade de fazer perguntas e minhas dúvidas foram esclarecidas.

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar deste estudo e terei liberdade de me retirar do mesmo, quando desejar, sem prejuízos para minha saúde. Foi-me fornecida uma cópia deste documento.

Se você tiver problemas ou outras perguntas sobre o estudo deverá contactar a Dr: Leandro Heusi dos Santos no telefone XXXXXXXX ou o Dr: Paulo Cardoso no telefone XXXXXXXX.

Nome do pesquisador _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Nome do paciente _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

ANEXO 3 – Ficha de Retorno

NOME/Nº:

ESPIROMETRIA - PRÉ: cfv: ()pós ()vef1 ()pós ()tif

EDA:

REED:

RX DE TÓRAX:

MANOMETRIA:

PHMETRIA:

QUESTIONÁRIO - PRÉ:

PFE - PRÉ:

1º DIA - M:	N:
2º DIA - M:	N:
3º DIA - M:	N:
4º DIA - M:	N:
5º DIA - M:	N:
6º DIA - M:	N:
7º DIA - M:	N:
8º DIA - M:	N:
9º DIA - M:	N:
10º DIA - M:	N:

DATA DE INÍCIO DO MEDICAMENTO:

DATA DE TÉRMINO DO MEDICAMENTO:

ESPIROMETRIA - PÓS: cfv: ()pós ()vef1 ()pós ()tif

QUESTIONÁRIO - PÓS:

PFE - PÓS:

1º DIA - M:	N:
2º DIA - M:	N:
3º DIA - M:	N:
4º DIA - M:	N:
5º DIA - M:	N:
6º DIA - M:	N:
7º DIA - M:	N:
8º DIA - M:	N:
9º DIA - M:	N:
10º DIA - M:	N:

