

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

Manifestações Respiratórias (asma brônquica, tosse crônica e rinossinusite crônica) e Doença do Refluxo Gastroesofágico: Perfil da esofagomanometria e pHmetria esofágica de 24 horas.

IANA OLIVEIRA E SILVA RIBEIRO

Dissertação apresentada para
obtenção do título de Mestre

Orientador : Prof. Dr. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso
Prof. Dr. José da Silva Moreira

PORTO ALEGRE

2002

R484m Ribeiro, Iana Oliveira e Silva

Manifestações respiratórias (asma brônquica, tosse crônica e rinosinusite crônica) e doença do refluxo gastroesofágico: perfil da esofagomanometria e phmetria esofágica de 24 horas/ Iana Oliveira e Silva Ribeiro ; orient. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, José da Silva Moreira. – Porto Alegre, 2002.

100 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina : Pneumologia.

1. Doenças respiratórias : Diagnóstico. 2. Doenças respiratórias : Etiologia. 3. Manometria. 4. Esôfago. 5. Phmetria esofágica de 24 horas. 6. Refluxo gastroesofágico : Complicações. 7. Asma. 8. Sinusite. 9. Tosse. I. Cardoso, Paulo Francisco Guerreiro. II. Moreira, José da Silva. III. Título.

NLM: WF 141.5

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

A Carlos, meu marido, pela compreensão e amor.

Aos meus pais, Evaldo e Dinalva e ao meu irmão,
Yeike, pelo incentivo constante e principalmente pelo
amor, carinho e dedicação.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

- Ao Prof. Dr. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, pela sua incansável dedicação na orientação deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

- Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina Pneumologia, pelos ensinamentos transmitidos;
- Ao Prof. Dr. José da Silva Moreira pelo incentivo e pela orientação na elaboração e na metodologia deste trabalho;
- Ao Prof. Dr. Jorge Lima Hetzel pelas sugestões e incentivo
- Ao Prof. Dr. Airton Stein pela orientação no delineamento epidemiológico deste trabalho
- Ao Prof. Dr. Bruno Carlos Palombini pelas sugestões nas nomenclaturas utilizadas neste trabalho
- Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Medicina da UFRGS, pelo auxílio na aquisição da bibliografia
- Ao secretário Marco Aurélio da Silva, do Programa de Pós-Graduação em Pneumologia da UFRGS pelo esforço contínuo em ajudar os alunos da Pós-Graduação

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	VIII
LISTA DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
RESUMO.....	XII
SUMMARY.....	XIII
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
2.1 MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO.....	5
2.1.1 DOENÇA DO REFLUXO	
GASTROESOFÁGICO (DRGE).....	5
2.1.1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	5
2.1.1.2 ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA.....	8
2.1.1.3 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA.....	11
2.1.1.3.1 ANAMNESE.....	11
2.1.1.3.2 RADIOLOGIA.....	11
2.1.1.3.3 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.....	12
2.1.1.3.4 CINTILOGRAFIA.....	13
2.1.1.3.5 ESOFAGOMANOMETRIA.....	14
2.1.1.3.5.1 HISTÓRICO.....	14
2.1.1.3.5.2 EQUIPAMENTO E	
TÉCNICA DE EXECUÇÃO....	16
2.1.1.3.5.3 UTILIDADE E	
APLICABILIDADE.....	18
2.1.1.3.6 pHMETRIA ESOFÁGICA	
DE 24 HORAS.....	20
2.1.1.3.6.1 HISTÓRICO.....	20
2.1.1.3.6.2 EQUIPAMENTO E	
TÉCNICA DE EXECUÇÃO....	22
2.1.1.3.6.3 UTILIDADE E	
APLICABILIDADE.....	24
2.1.2 MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS.....	26
2.1.2.1 ASMA BRÔNQUICA.....	26
2.1.2.1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	26

2.1.2.1.2 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA.....	28
2.1.2.2 TOSSE CRÔNICA.....	32
2.1.2.2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	32
2.1.2.2.2 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA.....	33
2.1.2.3 RINOSSINUSITE CRÔNICA.....	37
2.1.2.3.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	37
2.1.2.3.2 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA.....	37
2.1.3 INTERAÇÃO ENTRE DRGE E	
MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS.....	39
2.1.3.1 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA.....	39
2.1.3.2 ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA.....	44
2.1.3.3 AVALIAÇÃO SISTEMÁTICA.....	48
2.1.3.3.1 ANAMNESE.....	48
2.1.3.3.2 EXAME DE ESCARRO.....	49
2.1.3.3.3 CINTILOGRAFIA.....	49
2.1.3.3.4 EXAMES MORFOLÓGICOS.....	50
2.1.3.3.4.1 RADIOLOGIA.....	50
2.1.3.3.4.2 ENDOSCOPIA DIGESTIVA	
ALTA.....	50
2.1.3.3.5 EXAMES FUNCIONAIS.....	51
2.1.3.3.5.1 ESOFAGOMANOMETRIA....	51
2.1.3.3.5.2 pHMETRIA ESOFÁGICA	
DE 24 HORAS.....	53
3. OBJETIVOS.....	58
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	58
5. RESULTADOS.....	73
6. DISCUSSÃO.....	93
7. CONCLUSÕES.....	102
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	104
ANEXOS	

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 = Valores normais para esofagomanometria.....	66
TABELA 2 = Valores normais para pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas.....	71
TABELA 3 = Prevalência do sexo dos pacientes com e sem manifestações respiratórias.....	74
TABELA 4 = Resultados dos parâmetros analisados nas esofagomanometrias nos pacientes portadores de manifestações respiratórias.....	78
TABELA 5 = Resultados dos parâmetros analisados nas pHmetrias esofágicas de 24 horas nos pacientes portadores de manifestações respiratórias.....	84

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 = Modelo do Iceberg (Representação dos sintomas típicos da doença do refluxo gastroesofágico).....	7
FIGURA 2 = Cateter de esofagomanometria.....	62
FIGURA 3 = Sistema de infusão de água para esofagomanometria (Bomba pneumohidráulica).....	63
FIGURA 4 = Traçado de esofagomanometria normal (Esfíncter esofágiano inferior e corpo do esôfago).....	65
FIGURA 5 = Cateter de pHmetria com 1 eletrodo (Distal).....	67
FIGURA 6 = Digitrapper MK III (Logger que registra pH intraesofágico).....	68
FIGURA 7 = Traçado de pHmetria anormal (Refluxo gastroesofágico combinado).....	70

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA = Análise de variância

CPT = Capacidade pulmonar total

CVF = Capacidade vital forçada

DP₂₀ = Dose de substância broncoconstrictora que provoca queda de 20% do VEF1

DRGE = Doença do refluxo gastroesofágico

ECP = Proteína catiônica eosinofílica

EDA = Endoscopia digestiva alta

EEI = 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

HRVA = Hiper-responsividade de vias aéreas

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

ns = Não significativo

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

TCART = Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax

TCSP = Tomografia computadorizada dos seios paranasais

TGF β = Fator transformador de crescimento beta

TNF α = Fator de necrose tumoral alfa

UESP = Pressão do esfíncter esofágico superior

VEF1 = Volume expiratório forçado no primeiro segundo

RESUMO

A associação entre manifestações respiratórias e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é bem conhecida, embora permaneça controversa em alguns aspectos, mormente no que tange ao perfil dos achados da avaliação funcional esofagiana. O presente estudo tem como objetivo traçar um perfil da esofagomanometria e pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas em pacientes referidos para estes exames por apresentarem asma, tosse crônica e rinosinusite crônica com e sem sintomas digestivos de DRGE. Os resultados foram comparados com o perfil da avaliação funcional esofagiana encontrado em pacientes referidos por apresentarem sintomas digestivos da DRGE sem manifestações respiratórias, bem como foi avaliada a prevalência de refluxo gastroesofágico (RGE) nestes grupos de pacientes. Os pacientes foram submetidos a esofagomanometria estacionária com cateter perfundido de 6 canais de pressão seguida de pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas com 1 eletrodo distal (*Synectics, Polygram and Esophogram*). Os dados analisados incluíram: à esofagomanometria - tônus e extensão do esfíncter esofágico inferior (EEI), tônus do esfíncter esofágico superior (EES) e o perfil motor do corpo do esôfago; à pHmetria esofágica de 24 horas – percentual do tempo total do estudo com pH inferior a 4, percentual do tempo em ortostatismo, percentual do tempo em posição supina, nº de episódios de RGE e escore (*DeMeester*). Os resultados foram comparados entre os pacientes referidos para o estudo por apresentarem manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos de DRGE, bem como entre estes e os pacientes com sintomas digestivos apenas. Foram estudadas 1080 esofagomanometrias e 1063 pHmetrias. Dentre as manometrias, 622 foram realizadas em portadores de manifestações respiratórias (asma=168, tosse=389 e rinosinusite=65). Dentre estes, 360 exames foram considerados anormais (57.8%), mormente às custas de disfunção motora do corpo do esôfago sem hipotonia do EEI. Dentre os 458 pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, 76.6% foram anormais, também às custas de disfunção motora do corpo do esôfago, porém com hipotonia do EEI. Dentre as pHmetrias, 613 foram executadas em portadores de manifestações respiratórias (asma=164, tosse=398 e rinosinusite=51). Dentre estes pacientes, encontramos 38.8% de exames anormais com um predomínio de RGE em posição supina. Nos 450 pacientes portadores de sintomas digestivos apenas, 56.2% dos exames foram anormais, prevalecendo o RGE combinado (RGE tanto em posição ortostática quanto durante o decúbito). Concluímos que o perfil da avaliação funcional esofagiana dos portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos caracteriza-se por elevada prevalência de disfunção motora do corpo do esôfago e predomínio de RGE em posição supina. O perfil dos pacientes com sintomas digestivos apenas, caracteriza-se por disfunção motora do corpo do esôfago associada a hipotonia do EEI, com RGE combinado (ortostático e supino). A elevada prevalência de pHmetrias anormais nos portadores de manifestações respiratórias, sobretudo naqueles sem sintomas digestivos, sugere e reforça a possibilidade de "RGE silencioso" como coadjuvante importante das manifestações respiratórias.

SUMMARY

The association between respiratory symptoms and gastro-esophageal reflux (GER) is well known, although it remains controversial in regards to the profile of the results of the motility and pH studies in this group of patients. The present study is focused on a retrospective analysis of the findings of esophageal manometry and 24-hour ambulatory pH studies performed on patients with asthma, chronic cough and rinosinusitis, with and without reflux symptoms, referred to an esophageal motility laboratory. The results of the studies were compared to the findings of the same tests performed on patients with RGE symptoms only, without any respiratory involvement. This allowed creating a profile of the findings of such tests, as well as to assess the prevalence of GER in all patient groups. Patients were submitted to esophageal manometry with a 6-channel perfused catheter and single electrode for 24-hour ambulatory pH studies (*Synectics, Polygram and Esophogram*). The following data obtained were analysed: on manometry - lower / upper esophageal sphincter pressure (LESP, UESP respectively) and the motor profile of the body of the esophagus; on pH studies - % total time with pH less than 4, % of reflux on upright and supine positions, total number of reflux episodes and scoring system (*DeMeester*). The results were compared between patients with respiratory manifestations with and without digestive reflux symptoms, as well as among these patients and those with digestive GER symptoms only. There were 1080 manometries and 1063 pH studies. Amongst the manometries, 622 were performed on patients with respiratory manifestations (asthma=168, chronic cough=389 and chronic sinusitis=65). Three hundred and sixty (57.8%) were considered as abnormal, mostly due to motor dysfunction of the body of the esophagus, without hypotonic LES. In the 458 patients with GER only, 76.6% were found to be abnormal. This was also due to motor dysfunction of the body of the esophagus, however lower LESP were found. Six hundred and thirteen pH studies were performed on patients with respiratory manifestations (asthma=164, chronic cough =398 and chronic sinusitis=51). We found 38.8% of abnormal tests in this group, with GER detected often on supine position. Within the 450 patients with GER symptoms only, 56.2% of the tests were abnormal, with GER episodes detected in both upright and supine positions. We conclude that the profile of the manometric and pH findings in patients with respiratory manifestations with and without GER symptoms has shown a higher prevalence of esophageal body motor dysfunction and supine reflux episodes, respectively. On the other hand, patients with GER symptoms only, have shown to be more prone to having lower LESP and motor dysfunction of the body of the esophagus, in addition to a higher number of reflux episodes both on upright and supine positions. The higher prevalence of abnormal pH studies in this series of patients with respiratory manifestations suggests and stresses the possibility that “silent reflux” may play an important role in the respiratory symptoms of such patients.

1. INTRODUÇÃO

A relação entre manifestações respiratórias e doença do refluxo gastroesofágico tem sido amplamente discutida na literatura há aproximadamente quatro décadas. A partir da década de 1960, com a introdução do termo “refluxo gastroesofágico silencioso” (refluxo assintomático) por Kennedy (Kennedy, J., 1962) e da descrição da série de Belsey (Belsey, R., 1960) na qual 60% dos pacientes com refluxo gastroesofágico submetidos a cirurgia anti-refluxo apresentavam sintomas respiratórios associados, a correlação entre manifestações respiratórias e doença do refluxo gastroesofágico tem se tornado cada vez mais evidente, sendo atualmente objeto de estudo tanto por parte dos médicos generalistas quanto por especialistas, tais como pneumologistas e gastroenterologistas.

Esta correlação fundamenta-se em inúmeros estudos já realizados sobre prevalência de doença do refluxo gastroesofágico em portadores de manifestações respiratórias, através da utilização de métodos morfológicos (radiologia e endoscopia digestiva) e funcionais (esofagomanometria e pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas), bem como da investigação minuciosa dos mecanismos etiopatogênicos implicados nesta correlação. Entretanto, mesmo na atualidade, o tema permanece controverso uma vez que diversos estudos já realizados sobre terapia anti-refluxo em portadores de manifestações respiratórias e doença do refluxo gastroesofágico, têm apresentado resultados díspares. Harding et al (Harding, S., et al., 1996) utilizando-se de ablação ácida com omeprazol (20mg/d) por três meses em pacientes asmáticos com RGE patológico à pHmetria, observaram melhora tanto dos sintomas de asma, quanto dos picos do fluxo expiratório (PFE) matinal e noturno e da função pulmonar. Outro estudo (Teichtahl, H., et al., 1996) utilizando terapia anti-refluxo em asmáticos com omeprazol por quatro semanas, mostrou melhora apenas do PFE noturno, não demonstrando

portanto, melhora do sintomas de asma, diminuição do uso de beta₂-agonistas ou da responsividade das vias aéreas a histamina. Uma metanálise recente sobre inúmeros estudos a respeito da terapia anti-refluxo em pacientes asmáticos, demonstrou que estes apresentavam melhora dos seus sintomas respiratórios, permitindo que reduzissem o uso de broncodilatadores com a medicação anti-refluxo, embora apresentassem melhora apenas discreta da função pulmonar (Field, S., et al., 1998).

O foco atual da maioria das pesquisas nesta área tem se concentrado no estabelecimento de uma correlação entre o refluxo gastroesofágico e as manifestações respiratórias, onde as mais freqüentes são a asma brônquica e a tosse crônica. Outrora estes pacientes eram avaliados apenas a partir de seus sintomas e através de métodos morfológicos (endoscópicos e de imagem). Com o advento de métodos de investigação específicos em adição ao melhor entendimento sobre os mecanismos etiopatogênicos envolvidos, incrementaram-se as possibilidades de avaliar-se estes pacientes de forma sistemática e, por conseguinte, mais efetiva. Dentre os diversos métodos utilizados com o intuito de estabelecer esta correlação, atualmente a pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas, considerada como padrão áureo para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico, tem sido o método mais utilizado com o objetivo de investigar-se a existência de uma relação causa-efeito entre uma determinada manifestação respiratória e o refluxo gastroesofágico. As vantagens da pHmetria como exame diagnóstico reside em sua capacidade de quantificar o refluxo gastroesofágico, estabelecer o seu padrão e periodicidade, além de ser capaz de correlacionar os episódios de refluxo gastroesofágico com os sintomas digestivos ou respiratórios referidos pelos pacientes.

Devido a sua elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico, a pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas tem sido empregada tanto nos portadores de manifestações respiratórias e sintomas digestivos que não apresentam melhora significativa dos sintomas respiratórios com a terapêutica específica, quanto em pacientes que apresentem sintomas respiratórios persistentes ou de difícil controle e que não possuam sintomas digestivos típicos da doença do refluxo gastroesofágico. Sendo assim, na atualidade torna-se desejável a investigação clínica de sinais e sintomas da doença do refluxo gastroesofágico, bem como a confirmação de refluxo patológico à pHmetria de 24 horas em pacientes portadores de manifestações respiratórias, posto que a prevalência de refluxo nestes pacientes é elevada, mesmo na ausência de sintomas digestivos que sugiram a presença de doença do refluxo gastroesofágico.

Tem sido descrito na literatura que até 75% dos portadores de tosse crônica sem sintomas digestivos da doença do refluxo gastroesofágico (Irwin, R., et al., 2000) e 24% de pacientes com asma de difícil controle, podem apresentar refluxo patológico à pHmetria (Irwin, R., et al., 1993). Estes achados possuem implicações terapêuticas inquestionáveis. Admitindo-se a hipótese de que a resolução de manifestações respiratórias tais como a asma brônquica e a tosse crônica pode não ocorrer após a terapia respiratória específica, a associação com a terapia anti-refluxo nestes pacientes pode resultar em controle dos sintomas respiratórios que, de outra forma, não responderiam satisfatoriamente à terapia respiratória. Não obstante tais evidências, poucos estudos abordam de forma analítica o perfil dos achados esofagomanométricos e da pHmetria esofágica de 24 horas em pacientes portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos associados.

O presente estudo visa analisar retrospectivamente a correlação entre refluxo gastroesofágico e manifestações respiratórias, através do estabelecimento do perfil da esofagomanometria e pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas em pacientes referidos para um Laboratório de Função Esofagiana de instituição dedicada ao diagnóstico e tratamento do paciente pneumológico. O foco do estudo concentrou-se nos resultados da avaliação funcional esofagiana dos pacientes referidos por apresentarem manifestações respiratórias (asma brônquica, tosse crônica e rinosinusite crônica) com e sem sintomas digestivos de doença do refluxo gastroesofágico, comparando-os aos resultados obtidos em pacientes referidos para avaliação funcional esofagiana, por apresentarem apenas sintomas digestivos típicos da doença do refluxo gastroesofágico. Isto permite indiretamente a determinação da prevalência de refluxo gastroesofágico nesta população de pacientes estudados.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO

2.1.1 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE)

2.1.1.1 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. A DRGE possui três formas de apresentação: sintomas típicos, sintomas atípicos e complicações. (Knol, E., et al., 1995) 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, as manifestações otorrinolaringológicas (laringites, faringites e rinosinusites) e 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 (Gadelha, M., et al., 2001).

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 (Knol, E., et al., 1995).

O termo refluxo gastroesofágico (RGE) refere-se a passagem de material ácido proveniente do estômago, para o interior do esôfago e eventualmente para faringe e vias aéreas. (DeMeester, T., 1990) (Kaufman, J., 1993). 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, (Knol, E., et al., 1995) (Nasi, A., et al., 2001) 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. (Nasi, A., et al., 2001)

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 (Nasi, A., et al., 2001).

Considerada como a enfermidade benígna mais comum do esôfago, equivalendo a aproximadamente 75% do total das doenças esofágicas, a DRGE é encontrada freqüentemente na prática clínica (Cardoso, P., 2000) (Shaker, R., 1997). Foi descrito que aproximadamente 10% dos norte-americanos apresentam diariamente pirose e mais de um terço queixam-se de pirose ocasional. (Knol, E., et al., 1995) Castell em 1995 (Knol, E., et al., 1995) criou uma analogia utilizando-se do formato de um iceberg, para a representação dos sintomas típicos da DRGE. (FIGURA 1) Neste modelo, a grande maioria dos pacientes não procura auxílio médico, pois apresenta intermitentemente sintomas de DRGE, localizando-se portanto na porção submersa do iceberg (FIGURA 1A). Por outro lado, os 10% de pacientes que procuram auxílio médico por apresentarem sintomas típicos e freqüentes de DRGE representariam o grupo de portadores de complicações, situando-se na porção superior do iceberg, visível acima da linha d'água (FIGURA 1B).

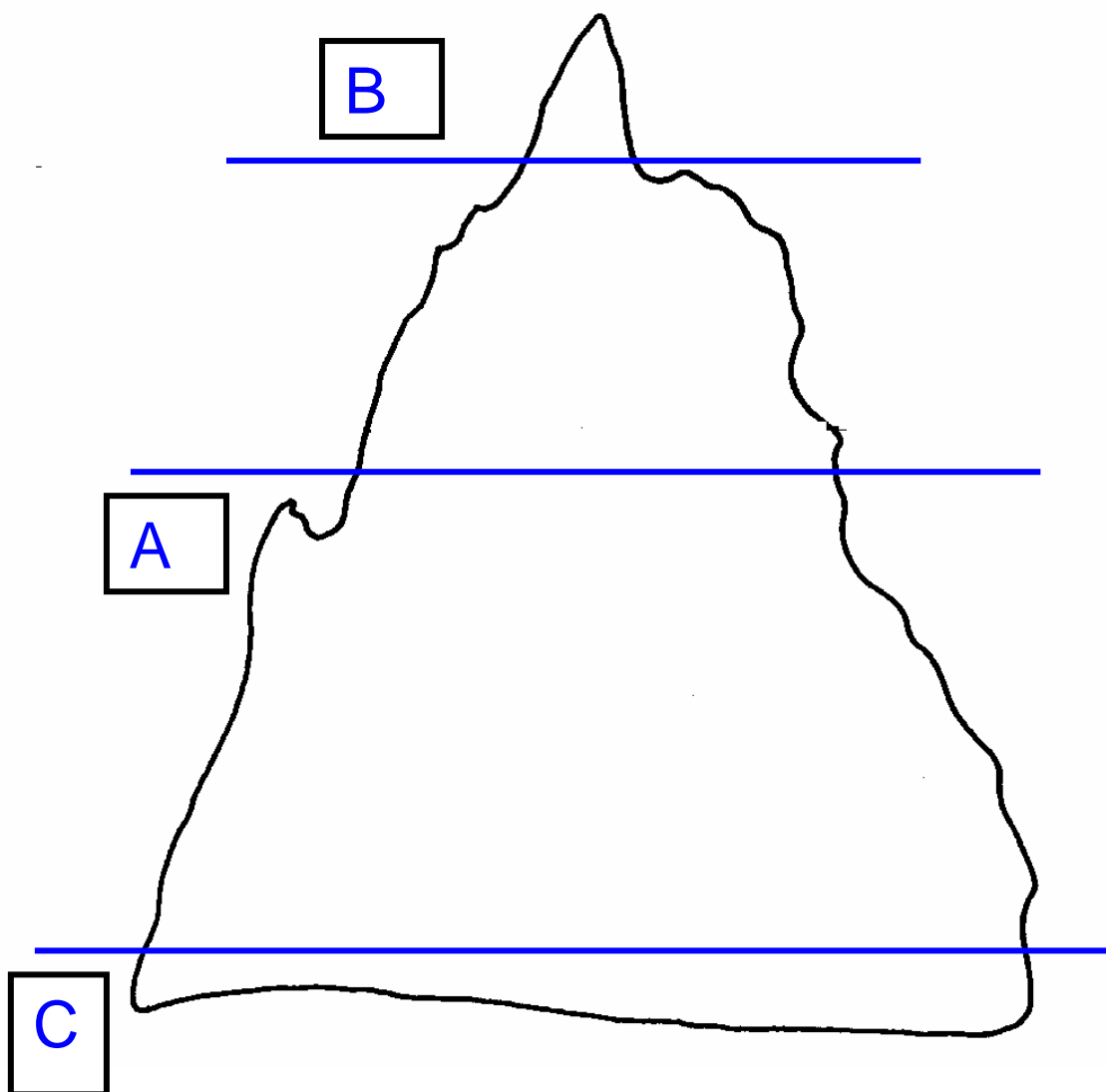


FIGURA 1 – Modelo do Iceberg (Representação dos sintomas típicos da DRGE). (A) pacientes com sintomas intermitentes que não procuram auxílio médico; (B) pacientes com sintomas típicos frequentes da DRGE e complicações que procuram auxílio médico e (C) pacientes com esôfago de Barrett sem sintomas típicos que não procuram auxílio médico. Modelo modificado de Knol e Castell. (Knol, E., et al., 1995)

Os demais pacientes que não possuem sintomas típicos de DRGE mas apresentam metaplasia epitelial (esôfago de Barrett) e também não procuram auxílio médico, estariam situados na base do iceberg (FIGURA 1C). 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. Shaker (Shaker, R., 1997) cita que entre 4% a 10% dos casos de laringites crônicas inespecíficas estão associadas com DRGE. Tais números escalam verticalmente quando verifica-se a associação entre DRGE e outras manifestações clínicas respiratórias, fatos estes que têm motivado grande interesse no meio científico.

2.1.1.2 ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA

O esôfago é um órgão muscular tubuliforme com aproximadamente 20-25 centímetros de extensão tendo como função primordial o transporte de líquidos e sólidos da faringe ao estômago. Do ponto de vista fisiológico, o órgão possui três zonas funcionais distintas: o esfíncter esofágico superior (EES), o corpo do esôfago e o esfíncter esofágico inferior (EEI). A estrutura muscular do esôfago, apresenta diferenças histológicas, que repercutem diretamente na sua função (Castell, D., 1987) (Cardoso, P., 2000). O EES e o terço cranial do órgão compõem-se de musculatura estriada, conferindo a este segmento uma potência de

contração superior e de maior velocidade resultando em eventos contráteis que atendem às necessidades de sincronia e coordenação com as contrações faríngeas, tanto nas deglutições quanto nas eructações e vômitos. Os dois terços distais e o EEI, possuem musculatura lisa cuja função primordial é a de promover um transporte lento e coordenado do conteúdo endoluminal, entregando-o ao estômago através do relaxamento do EEI (Goetsch, R., 1910).

Uma vez que o órgão apresenta dois tipos diferentes de musculatura, isto requer inervações distintas porém integradas numa função coordenada no intuito de propelir o bolo alimentar da faringe ao estômago. O terço proximal recebe suprimento neuronal diretamente do núcleo ambíguo, cujas fibras axonais somáticas caminham através dos nervos vagos, enquanto que os dois terços distais são inervados pelo núcleo motor dorsal a partir de fibras vagais (Weisbrodt, N., 1976).

O mecanismo da deglutição é dividido em três fases funcionalmente distintas: fase oral ou voluntária, fase faríngea ou involuntária e a fase esofagiana propriamente dita. Tais fases são sincronizadas e reguladas pelo centro da deglutição localizado no tronco cerebral, mais precisamente na ponte e medula. Na fase oral o bolo alimentar ingerido, é voluntariamente impulsionado pela língua para o interior da faringe, num movimento inicialmente em sentido cranial, terminando em sentido posterior e caudal. A velocidade e a potência desta fase, variam de acordo com as dimensões do bolo alimentar (Kahrilas, P., et al., 1993). Na fase faríngea ou involuntária, o bolo alimentar que já encontra-se na faringe, estimula receptores sensoriais que enviam impulsos para o centro da deglutição. A partir deste ponto ocorre uma reconfiguração anatômica da orofaringe para promover uma separação temporária da via aérea do tubo digestivo concomitantemente ao relaxamento do EES, favorecendo assim a passagem do

bolo alimentar para o esôfago (Castell, D., 1987). Na fase esofagiana propriamente dita, o bolo alimentar é impulsionado do esôfago em direção ao estômago a partir da contração dos músculos do esôfago e do relaxamento esfinteriano. A contração sequencial da musculatura lisa do órgão, forma as ondas peristálticas. Estas podem ser deflagradas pelas deglutições faríngeas (peristalse primária), ou pela permanência do bolo alimentar no interior do esôfago (peristalse secundária) (Castell, D., 1987).

O principal mecanismo implicado na gênese da DRGE é a hipotonia do EEI. Entretanto, uma série de outros fatores menos freqüentes podem também ser responsáveis pelo surgimento desta enfermidade, são eles: o relaxamento transitório do EEI (o qual ocorre dissociado da deglutição, em resposta à distensão gasosa do fundo gástrico); distúrbios da motilidade e da depuração ácida do esôfago; distúrbios gástricos intrínsecos (por exemplo, retardo do esvaziamento gástrico, síndrome de hipersecreção ácida e refluxo alcalino duodeno-gástrico); incapacidade tamponadora da secreção salivar (Knol, E., et al., 1995) (Cardoso, P., 2000).

Recentemente tem sido proposto que o relaxamento transitório do EEI, é o principal mecanismo patogênico da DRGE, inclusive nos pacientes que apresentam RGE predominantemente em posição supina (Freidin, N., et al., 1991). Dent em 1988 (Dent, J., et al., 1988) descreveu que, em pacientes com esofagite leve ou DRGE sem esofagite, o principal mecanismo envolvido na gênese da DRGE era o relaxamento transitório do EEI. Já naqueles portadores de esofagite severa, o mecanismo patogênico mais comum seria a hipotonia ou mesmo ausência de tônus do esfíncter inferior (Dent, J., et al., 1988). Um estudo recente (Valdovinos, D., et al., 1999) comparando a prevalência de hipotonia do EEI e de motilidade esofágica não eficaz em pacientes portadores de DRGE, descreveu a

hipotonia do EEI em 13,5% dos pacientes e motilidade não eficaz em 32,5%, concluindo que a motilidade não eficaz é a anormalidade manométrica mais freqüentemente encontrada em pacientes portadores de DRGE.

2.1.1.3 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

2.1.1.3.1 ANAMNESE

A investigação da DRGE deve constar de uma anamnese minuciosa e dirigida para os sintomas do paciente, seguida de exames complementares solicitados de forma criteriosa iniciando-se sempre pelo menos invasivo, mais simples e de menor custo (Cardoso, P., 2000).

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 (Cardoso, P., 2000). 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.

2.1.1.3.2 RADIOLOGIA

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 (Knol, E., et

al., 1995). 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 (Richter, J., et al., 1982). O REED apresenta uma sensibilidade de 40% a 50% e especificidade de 85% a 90%, para o diagnóstico da DRGE (Castell, D., 1991) (Harding, S., et al., 1992) (Richter, J., et al., 1982). Apesar do REED fornecer detalhes anatômicos e funcionais relevantes na investigação das doenças do esôfago possui baixa sensibilidade. Sendo assim, o achado de um exame normal não afasta a possibilidade de RGE patológico, sendo necessários outros métodos mais precisos de diagnóstico (Mello, F., et al., 1996).

2.1.1.3.3 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 (Tytgat, G., 1990). Fuchs KH et al em 1987 utilizando EDA para diagnóstico de esofagite de refluxo, encontraram uma sensibilidade de 62% (Fuchs, K., et al., 1987). Csendes et al (Csendes, A., et al., 1989) encontraram 63% de sensibilidade, achado confirmado mais tarde por Shay et al (Shay, S., et al., 1992) 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 certeza (Katz, P., 1995). 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 normal (Katz, P., 1995). Winters et al (Winters, C., et al., 1987)

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 digestiva (Johnson, L., et al., 1976).

Devido a disponibilidade da EDA na maioria dos centros, esta é freqüentemente indicada como primeiro exame na sequência 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 (Cardoso, P., 2000). A indicação da EDA fundamenta-se não só no diagnóstico da DRGE com base na graduação da alteração estrutural da mucosa, mas na diferenciação da DRGE de formas infecciosas de esofagite, no diagnóstico e manejo das complicações da DRGE, bem como na avaliação da DRGE refratária à terapia clínica (Miller, L., 1995).

2.1.1.3.4 CINTILOGRAFIA

A cintilografia tem sido utilizada para documentar e quantificar refluxo gastroesofágico. Este método consiste na utilização do tecnécio⁹⁹ 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 (Jenkins, A., et al., 1985). Kaul (Kaul, B., et al., 1985) estudando portadores de esofagite com cintilografia, encontraram uma sensibilidade de 85%, validando o método para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico. Kao et al (Kao, C., et al., 2000) avaliaram 40 pacientes com esofagite endoscópica submetidos a cintilografia

com tecnécio⁹⁹. Encontraram 100% de sensibilidade, 77% de especificidade e 95% de acurácia para diagnóstico de esofagite. Le Luyer et al (Le Luyer, B., et al., 1983) ao estudarem crianças com suspeita clínica de DRGE através de cintilografia, obtiveram 70% de sensibilidade e 100% de especificidade para o método. Outro estudo realizado com cintilografia em 90 crianças portadoras de sinais e sintomas de DRGE, descreveu uma sensibilidade de 92,5% (Gonzalez, F., et al., 1987). Apesar de proposto como método de alta sensibilidade para diagnosticar RGE, a confiabilidade da cintilografia tem sido contestada em alguns estudos. Jenkins et al (Jenkins, A., et al., 1985) estudaram com cintilografia 15 portadores de esofagite endoscópica severa e encontraram uma baixa sensibilidade, não recomendando-a para diagnóstico de DRGE. Isaacs et al (Isaacs, P., et al., 1990) estudando pacientes com DRGE, obtiveram uma sensibilidade de 48% apenas, para cintilografia, como método diagnóstico para refluxo. Kjellen et al (Kjellen, G., et al., 1991) em 1991, encontraram uma baixa sensibilidade da cintilografia para confirmar refluxo, entretanto obtiveram uma especificidade de 76%.

2.1.1.3.5 ESOFAGOMANOMETRIA

2.1.1.3.5.1 HISTÓRICO

O estudo manométrico do esôfago é considerado o exame de eleição para avaliar a atividade motora do órgão, sendo portanto considerado como indispensável para o diagnóstico dos distúrbios da motilidade esofagiana. Com o surgimento de equipamentos computadorizados a partir da década de 1980, a esofagomanometria ganhou projeção universal, podendo ser realizada com precisão, sendo portanto cada vez mais utilizada como ferramenta de investigação funcional de doenças do esôfago (Meneguelli, U., et al., 2001).

Os primeiros estudos manométricos em seres humanos foram realizados por Kronecker (Kronecker, H., et al., 1883) e Meltzer (Meltzer, S., 1894) em fins do século XIX com o auxílio de balões de borracha preenchidos com ar e conectados a sondas, com o objetivo de detectar oscilações da pressão endoluminal do esôfago. Foi o próprio Meltzer (Meltzer, S., 1899) quem descreveu em seus estudos os dois tipos de peristalse que conhecemos (primária e secundária). Em 1940, Ingelfinger e Abbot (Ingelfinger, F., et al., 1940) utilizaram pela primeira vez balões com água, os quais mostraram-se lentos e imprecisos na obtenção das medidas da pressão endoluminal, sendo portanto abandonados. A partir da década de 1950, os estudos manométricos foram realizados com sondas preenchidas com água, proporcionando assim o desenvolvimento dos conhecimentos básicos sobre fisiologia e fisiopatologia da motilidade esofágica (Castell, D., 1987). Em 1952, Quigley e Brody (Quigley, J., et al., 1952) utilizavam sondas abertas preenchidas por água ou ar, onde inicialmente faziam infusão intermitente de água ou ar nas sondas, mas como este método poderia interferir na exatidão dos registros de pressão, passaram a utilizar a infusão contínua com fluxo de 2ml/min a 4ml/min através de um reservatório próprio e um fotoquimógrafo que registrava as pressões do esôfago. Em 1954 Lorber e Shay (Lorber, S., et al., 1954) passaram a utilizar além das sondas abertas, polígrafos para registros de pressão e bomba de infusão com seringas, as quais eram conectadas ao sistema de registro.

Fyke e Code em 1955 (Fyke, J.F., et al., 1955) identificaram manometricamente o esfíncter esofágico superior (EES). Em 1956, Code et al. (Fyke, J.F., et al., 1956) identificaram o esfíncter esofágico inferior (EEI) através de manometria. A partir do final da década de 1950, o estudo manométrico do esôfago passou a ser muito utilizado uma vez que foi identificado como capaz de

auxiliar no esclarecimento diagnóstico das disfunções motoras do esôfago (Meneguelli, U., et al., 2001).

Na década de 1970 surgiram as bombas de perfusão contínua de baixa complacência, que ainda são utilizadas atualmente, bem como os transdutores intraluminais os quais permitiam uma avaliação completa do peristaltismo e relaxamento do EEI, ocasionado pelas deglutições. O primeiro sistema computadorizado de registro das pressões intraluminais do esôfago surgiu em 1980. Os aperfeiçoamentos constantes e a introdução da tecnologia digital de aquisição e armazenamento de dados, cunhou a forma atual dos equipamentos de esofagomanometria empregados na prática clínica (Meneguelli, U., et al., 2001).

2.1.1.3.5.2 EQUIPAMENTO E TÉCNICA DE EXECUÇÃO

A esofagomanometria exige equipamento preciso, seguro, capaz de registrar continuamente em tempo real, as variações de pressão no interior do órgão. Atualmente os equipamentos são computadorizados cuja capacidade de armazenagem de dados suplanta os equipamentos convencionais de registro em papel, além de facilitar a sua análise posterior (Michelsohn, N., et al., 2001).

O equipamento utilizado no estudo manométrico do esôfago é composto por uma sonda multiperfurada para detecção das pressões intraluminais, transdutores de pressão, sistema de infusão de água (bomba pneumohidráulica), polígrafo e computador. Cerca de 4 a 8 pequenos cateteres constituem a sonda, a qual apresenta diâmetro externo de 4,5mm. Os cateteres são perfundidos com um fluxo de água de 0,6ml/min/canal, através de um sistema de infusão contínua (bomba pneumohidráulica) e possuem em sua extremidade, orifícios de 0,8mm cada, os quais abrem-se a distâncias pré-determinadas e de distribuição axial. Os cateteres são conectados aos transdutores externos de pressão (Michelsohn, N., et

al., 2001). A medida das pressões endoluminais é obtida a partir da resistência da parede do esôfago imposta contra a saída de água perfundida, gerando assim um gradiente de pressão que é captado pelos transdutores. Estes transformam as variações de pressão em sinais elétricos, transmitindo-os a um polígrafo computadorizado que os converterá de sinal analógico em digital. A partir daí a informação será transferida para um computador pessoal, capaz de fornecer um traçado gráfico das pressões nos diversos pontos, através de um software específico capaz de armazenar os dados para análise ulterior. Alguns sistemas utilizam cateteres não perfundidos com transdutores eletrônicos de estado sólido em sua extremidade, obviando-se assim o uso de transdutores externos ou bomba pneumohidráulica. Tais sistemas, embora mais práticos, envolvem a necessidade de sondas de configuração fixa e são mais dispendiosos (Michelsohn, N., et al., 2001).

A técnica de execução do exame consiste na introdução da sonda de manometria por via naso-esofagiana após anestesia tópica nasal. Uma vez no interior do esôfago, a sonda deve ser introduzida até o estômago quando então o exame é iniciado pela tração da mesma em direção a faringe a intervalos de espaço e tempo regulares. Isto permite que sejam analisados o esfíncter esofágico inferior (EEI), em seguida o corpo do esôfago e, por fim, o esfíncter esofágico superior (EES) e a faringe. As técnicas utilizadas para avaliação do esfíncter esofágico inferior (EEI) incluem a retirada estacionária (*"Station pull-through"* -tração lenta da sonda de manometria a cada 1cm), e a retirada rápida (*"Rapid pull-through"* -passagem rápida da sonda, em movimento único pelo esfíncter, com o paciente em apnéia) (Skinner, D., et al., 1988) (Winans, C., et al., 1967). A retirada estacionária é a mais freqüentemente utilizada na prática clínica,

pois fornece mais informações sobre o EEI sem a necessidade de apnéias freqüentes solicitadas ao paciente (Welch, R., et al., 1980).

A avaliação do EEI, inclui a análise de sua extensão, relaxamento e tônus, cujos valores normais variam entre os serviços de motilidade esofagiana, usualmente oscilando entre 14mmHg e 40mmHg (Corsi, P., et al., 2001) (Barros, I., et al., 1995). Após a análise do EEI, a avaliação concentra-se no perfil motor do corpo do esôfago. Isto é realizado através da medida das pressões durante a deglutição de alíquotas de 5ml de água cada, a intervalos de 20-30 segundos (cerca de dez a vinte deglutições úmidas). Aqui a finalidade concentra-se na avaliação da amplitude, duração, velocidade e coordenação da onda contrátil esofagiana que se segue às deglutições. Por fim, é realizada a análise do EES onde observam-se sua extensão, tônus, relaxamento e sincronia com as contrações faríngeas (Castell, D., 1987).

2.1.1.3.5.3 UTILIDADE E APLICABILIDADE

A grande utilidade clínica da esofagomanometria reside na investigação e diagnóstico das disfunções da motilidade esofagiana, como também na escolha da conduta terapêutica mais adequada a ser instituída. A esofagomanometria é indicada na avaliação de pacientes com disfagia ocasionada por disfunções motoras esofágicas primárias (acalasia, espasmo esofágico difuso, hipertensão do EEI, esôfago em “quebra-nozes”, distúrbios inespecíficos da motilidade esofagiana) ou secundárias (doenças metabólicas ou endócrinas - Diabetes Mellitus e colagenoses - Esclerodermia). A esofagomanometria é freqüentemente empregada na avaliação de pacientes com DRGE, no diagnóstico da dor torácica não cardiogênica, na síndrome de pseudo-obstrução intestinal e na exclusão de etiologia esofágica em pacientes com suspeita de anorexia nervosa (Castell, D.,

1987). Outra indicação freqüente é a localização manométrica do esfíncter esofágico inferior para o posicionamento correto do eletrodo de pHmetria na avaliação de refluxo gastroesofágico patológico (Oliveira, R., 2001).

A relevância da esofagomanometria na DRGE reside no fornecimento de um completo perfil pressórico dos esfíncteres esofágicos inferior e superior, bem como na capacidade de avaliar o relaxamento e extensão dos mesmos, além de permitir uma avaliação precisa da motilidade esofágica (Oliveira, R., 2001) (Cardoso, P., 2000). Em pacientes portadores de DRGE, a avaliação manométrica do EEI apresenta uma sensibilidade e especificidade de 84% e 89%, respectivamente (Fuchs, K., et al., 1987).

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 (Nasi, A., et al., 2001). 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 (Nasi, A., et al., 2001) (Cardoso, P., 2000).

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% (Richter, J., et al., 1982) 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 (Knol, E., et al., 1995).

2.1.1.3.6 pHMETRIA ESOFÁGICA DE 24 HORAS

2.1.1.3.6.1 HISTÓRICO

A partir do surgimento da pHmetria esofágica em 1969, sua aplicabilidade vem ganhando cada vez mais espaço na prática clínica, sendo atualmente considerada imprescindível na investigação da doença do refluxo gastroesofágico, sobretudo nas formas atípicas da doença (Lemme, E., 2001).

A publicação pioneira sobre o registro prolongado de pH intra-esofágico, foi realizada por Spencer em 1969 (Spencer, J., 1969), que monitorizou o pH durante 18 horas em pacientes hospitalizados. Em 1974, um estudo realizado por Johnson & DeMeester (Johnson, L., et al., 1974), cunhou as bases atualmente utilizadas para a monitorização do pH esofágico durante 24 horas, estabelecendo-a como ferramenta efetiva no diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico. A técnica empregada baseava-se na utilização de um cateter de pH introduzido por via nasoesofágica, cujo eletrodo ficava localizado 5cm acima do EEI, o qual era localizado precisamente por manometria, além de um eletrodo de referência fixado no antebraço. Ambos os eletrodos eram conectados a um aparelho que media e registrava graficamente o pH durante as 24 horas. Este método inicialmente exigia que os pacientes permanecessem hospitalizados durante o tempo de registro do pH esofágico, uma vez que a tecnologia da época incluía aparelhos não portáteis. Johnson & DeMeester (Johnson, L., et al., 1974) consideraram como episódios de refluxo, variações do pH iguais ou inferiores a 4, tendo compilado seus achados em 6 parâmetros distintos para definir RGE, que são:

- número total de episódios de RGE (# de episódios de RGE)
- percentual do tempo total de RGE nas 24 horas
- percentual do tempo de RGE em posição supina
- percentual do tempo de RGE em posição ortostática
- número de episódios de RGE com duração superior a 5 minutos
- duração do mais longo episódio de refluxo.

Foram atribuídos graus numéricos absolutos para cada um dos parâmetros analisados, a partir de achados em pacientes com RGE e em indivíduos normais sem RGE, os quais foram plotados em tabela conhecida como “Tabela de DeMeester” que fora criada de forma a simplificar-se a análise dos múltiplos parâmetros. Tais parâmetros são empregados ainda hoje na análise da pHmetria de 24 horas, sendo utilizados para diagnosticar refluxo gastroesofágico patológico (Jamieson, J., et al., 1992) (DeMeester, T., et al., 1976) (Johnson, L., et al., 1986). De acordo com os parâmetros escolhidos para definição de RGE, os referidos autores (DeMeester, T., et al., 1976) estabeleceram três grupos, conforme os padrões de RGE apresentados pelos pacientes:

- refluidores ortostáticos: são aqueles que apresentam RGE predominante em posição ortostática;
- refluidores supinos: são aqueles que possuem RGE predominante em posição supina;
- refluidores combinados ou biposicionais: aqueles que apresentam RGE em ambas as posições.

Os refluidores ortostáticos apresentavam principalmente RGE pós-prandial com pouca esofagite, os refluidores supinos já possuíam mais esofagite que os ortostáticos e os refluidores biposicionais apresentavam esofagite mais grave que os demais. (DeMeester, T., et al., 1976) A utilização da pHmetria esofágica de 24

horas em regime ambulatorial, teve início com Falor em 1980 (Falor, W., et al., 1980) e o advento de microprocessadores digitais para registro de pH intra-esofágico, semelhantes aos atuais, também teve seu início na década de 1980 (Smout, A., 2001).

Em 1982 Vantrappen et al. (Vantrappen, G., et al., 1982) foram os pioneiros no desenvolvimento de sistemas para estudo simultâneo da esofagomanometria e pHmetria esofágica de 24 horas. Johnson & DeMeester (Johnson, L., et al., 1986), basearam-se nos seis parâmetros descritos anteriormente para diagnóstico de RGE e estabeleceram um sistema de pontuação para cada parâmetro, utilizando o valor apresentado pelo paciente e o desvio-padrão encontrado para aquele parâmetro em indivíduos-controle, com o objetivo de valorizar os parâmetros de maior sensibilidade para diagnóstico de RGE patológico. No início da década de 1990, utilizando indivíduos-controle, DeMeester et al. (Jamieson, J., et al., 1992) publicaram um estudo onde estabeleceram os parâmetros mais sensíveis e específicos para o diagnóstico de RGE, o percentual do tempo total com pH abaixo de 4 e o escore (normal até 14,7) resultante do sistema de pontuação, anteriormente descrito. O sistema de avaliação estabelecido por DeMeester para diagnóstico de RGE permanece como o mais utilizado na atualidade (Lemme, E., 2001).

2.1.1.3.6.2 EQUIPAMENTO E TÉCNICA DE EXECUÇÃO

O equipamento atualmente disponível para a realização da pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas consiste em um cateter, contendo um ou mais eletrodos (sensores de pH), um eletrodo de referência fixado na pele do paciente durante o exame e uma unidade portátil digital (*Logger*), capaz de armazenar as

informações durante as 24 horas de registro (Cardoso, P., 2000) (Michelsohn, N., et al., 2001).

O cateter de pH contém de um a três eletrodos distribuídos em distâncias pré-determinadas de acordo com o fabricante. Os eletrodos mais freqüentemente utilizados são os de vidro ou de antimônio sensíveis a alterações do pH. Os eletrodos de antimônio são os mais utilizados pois apresentam um custo mais acessível, são semi-descartáveis, de simples manuseio e bem tolerados pelos pacientes. Os eletrodos são conectados a unidade portátil digital, a qual armazena em sua memória o pH intraesofágico durante todo o período do exame. Antes do início do exame o paciente é orientado a suspender durante 48 a 72 horas qualquer medicação anti-ácida e pró-cinética. Os eletrodos usualmente requerem calibração em soluções referência com pH 7,01 e 1,07, respectivamente antes de cada exame. A técnica de execução inclui a fixação do eletrodo de referência na pele do paciente, seguida da introdução do cateter com o eletrodo de pH por via naso-esofagiana. O cateter é introduzido por via naso-esofagiana até o estômago, quando o pH reduz-se de 6 a 7 para 1,5 a 3 em pacientes com normocloridria. Neste ponto traciona-se o cateter em direção cranial ao esôfago até 5cm acima do limite superior do EEI, determinado preferencialmente por esofagomanometria. O cateter é então fixado ao nariz do paciente e o cronômetro do aparelho portátil disparado, dando-se início ao registro por 24 horas. O aparelho captará e armazenará uma medida de pH aproximadamente a cada 6 segundos ininterruptamente até o término das 24 horas (Cardoso, P., 2000). A maioria dos aparelhos possui capacidade de armazenamento por até 48-72 horas, embora raramente utilizem-se períodos de avaliação acima de 24 horas na prática clínica.

Os pacientes recebem um diário, onde deverão anotar os horários das suas principais refeições, do sono e dos sintomas que apresentarem durante todo o

tempo do registro, sendo orientados a não se utilizarem de medicação anti-ácida e encorajados a exercerem suas atividades laborativas habituais. Após o término das 24 horas de registro, o cateter é removido pelo examinador e as informações são transferidas para um computador para a análise dos dados através de *software* específico. Neste momento, o programa fornecido pelo fabricante do aparelho compila e analisa os parâmetros já descritos anteriormente, além de fornecer um registro impresso contendo todas as informações do exame, bem como gráficos. A interpretação dos dados fornecidos atualmente é facilitada pelo fornecimento do *escore*, sendo usualmente considerados como anormais, exames cuja pontuação tenha excedido o limite de 14,7 (Cardoso, P., 2000). Não obstante a objetividade dos dados fornecidos, existem algumas nuances de interpretação em casos de coexistência de refluxo alcalino, casos de persistência de ablação ácida residual farmacológica entre outras situações, as quais não serão aqui tratadas por não virem de encontro aos objetivos deste estudo.

2.1.1.3.6.3 UTILIDADE E APLICABILIDADE

A pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas, é atualmente considerada como padrão áureo para diagnóstico de RGE patológico, pois é capaz de quantificar os episódios de RGE, identificar refluxo pós-prandial (em posição ortostática), durante o decúbito (em posição supina) e refluxo combinado (em ambas as posições) e correlacionar sintomas com episódios de refluxo gastroesofágico. A pHmetria esofágica de 24 horas apresenta uma sensibilidade que varia entre 84% e 96% e uma especificidade de 91% a 98% (Castell, D., et al., 1999) (Mattox, H., et al., 1990). O desenvolvimento de equipamentos portáteis e programas de computador para análise dos dados, propiciaram hoje a realização deste exame como rotina na investigação de pacientes com doença do refluxo

gastroesofágico. Está indicada ainda em pacientes selecionados, portadores de dor torácica não cardíaca, no pré e pós-operatórios de cirurgia anti-refluxo, e sobretudo em pacientes com manifestações extraesofágicas da DRGE, onde estão incluídos os portadores de manifestações respiratórias com ou sem sintomas digestivos de refluxo gastroesofágico (Cardoso, P., 2000).

Em 1988, Wiener et al (Wiener, G., et al., 1988), na tentativa de correlacionar os sintomas referidos pelos pacientes durante as 24 horas de exame e os episódios de RGE encontrados na pHmetria, descreveram o índice de sintomas, o qual era expresso em percentual e definido como a relação entre o número de sintomas relacionados ao refluxo e o número total de sintomas multiplicados por 100. Valores maiores ou iguais a 50% eram considerados positivos, ou seja, os sintomas do paciente seriam ocasionados pelo refluxo gastroesofágico. A grande desvantagem deste índice reside no fato de não considerar-se o número de episódios de RGE, pois os pacientes que possuíam um número elevado de episódios apresentavam índices de sintomas mais elevados devido a coincidência aleatória dos sintomas com os episódios de refluxo. Devido a esta limitação, Breumelhof et al. em 1991 (Breumelhof, R., et al., 1991) descreveram o índice de sensibilidade de sintomas o qual levava em consideração o número de episódios de RGE, também expresso em percentual e definido pela relação entre o número de episódios sintomáticos de RGE e o número total de episódios de refluxo, multiplicados por 100. Valores maiores ou iguais a 10% eram considerados positivos. Segundo estudos realizados por Breumelhof et al., (Breumelhof, R., et al., 1991), os valores de normalidade de ambos os índices descritos foram estabelecidos arbitrariamente e a comparação entre os mesmos revelou uma discordância de 33%. Sendo assim, em 1994 Weusten et al. (Weusten, B., et al., 1994) descreveram a probabilidade de associação de sintomas, a qual era

expressa em percentual e considerava todos os parâmetros obtidos na pHmetria. Seu cálculo consistia na divisão das 24 horas do exame em intervalos de 2 minutos, determinando se em cada um desses dois minutos ocorria refluxo e/ou sintoma. A probabilidade de sintomas associados a refluxo, era obtida através do teste exato de Fisher e não arbitrariamente como os demais índices descritos. Valores acima de 95% eram considerados positivos. Atualmente, a probabilidade de associação de sintomas parece ser o melhor índice de correlação entre sintomas e refluxo, se comparada aos demais índices (Vaz, O., 2001).

2.1.2 MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS

As manifestações respiratórias deverão sempre apresentar como recurso de investigação inicial uma anamnese detalhada e um exame físico criterioso. A seguir, torna-se imprescindível a realização de exames complementares para a sua confirmação diagnóstica (Silva, L., et al., 1998). Serão descritas brevemente a seguir as 3 entidades cujos portadores foram os objetos deste estudo.

2.1.2.1 ASMA BRÔNQUICA

2.1.2.1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A asma brônquica pode ser definida como a “doença inflamatória crônica das vias aéreas na qual participam inúmeras células, particularmente mastócitos, eosinófilos e linfócitos T, como também mediadores químicos por elas produzidos”. Em indivíduos suscetíveis esta reação inflamatória propicia um aumento da responsividade das vias aéreas a vários estímulos, podendo ocasionar episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, opressão no peito ou tosse. A obstrução das vias aéreas pode ser parcialmente reversível, espontaneamente ou como resultado do tratamento” (NHLBI / WHO, 1995).

Segundo o National Heart, Lung and Blood Institute, (NHLBI / WHO, 1995) 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. 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 além dos corticosteróides inalatórios (NAEP, 1997) (Von Mutius, E., 2000).

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 (Weiss, S., 1996).

Recentemente foi realizado um importante estudo (ISAAC, 1998) sobre prevalência de asma em adolescentes de 13 a 14 anos, de 56 países do mundo, o qual utilizou como critério diagnóstico de asma, a presença de chiado no último ano. A prevalência de asma encontrada entre os países que participaram do estudo, variou entre 1,6% a 36,8%. O Brasil também participou do estudo, obtendo uma das oito maiores prevalências mundiais (17% a 27%). Os países que apresentaram as prevalências mais elevadas foram Reino Unido, Nova Zelândia, Irlanda e EUA, enquanto que países da Europa, África do Norte e Índia, obtiveram as menores prevalências mundiais de asma brônquica.

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 (Evans, R.I., et al., 1987) (Gergen, P., et al., 1988).

A mortalidade por asma (0,04 a 10 óbitos/100.000 habitantes) é variável de acordo com o local e com a faixa etária e seu aumento tem sido demonstrado em diversos estudos. Acredita-se que o aumento da mortalidade seja decorrente do aumento da prevalência de asma brônquica. No final de década de 1980, a mortalidade por asma nos EUA foi de 2/100.000 habitantes. Estudos brasileiros revelam taxas de mortalidade mais baixas. Em dois estudos realizados em São Paulo, um em 1988 por Oliveira (Oliveira, M., 1988) e outro em 1994 por Nasptiz (Nasptiz, C., et al., 1994), a mortalidade por asma foi de 0,9/100.000 e 0,27 a 0,32/100.000 habitantes, respectivamente. Em estudos realizados no Rio Grande do Sul (Chatkin, J., 1994) (Chatkin, J., et al., 1996) (Molinari, J., et al., 1995), apesar de terem demonstrado uma baixa mortalidade por asma, entre 1970 a 1992 houve um aumento sobretudo na faixa etária entre 5 a 19 anos. Apesar desses índices, a asma no Brasil ainda ocupa o quarto lugar, como causa de morte entre as doenças do aparelho respiratório (Menezes, A., 2000).

2.1.2.1.2 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico de asma brônquica na prática clínica baseia-se em critérios clínicos e funcionais (Silva, L., et al., 2000). A anamnese é considerada a principal ferramenta para a obtenção precisa do diagnóstico, portanto deve ser a mais minuciosa e abrangente possível. Na história clínica, os pacientes devem ser interrogados quanto ao início da doença; frequência e intensidade das crises; hospitalizações e internações em unidade de terapia intensiva; ocasião em que ocorreram as crises; sintomas noturnos; fatores desencadeantes e de alívio; influência dos sintomas nas atividades habituais e vice-versa; tratamentos anteriores e sua regularidade; uso de corticóides sistêmico ou inalável e broncodilatadores; infecções respiratórias de repetição; sintomas digestivos de

RGE; atopia pessoal e familiar; exposições ambientais; tabagismo e contato com animais domésticos (Silva, L., et al., 1998).

No exame físico de um paciente com asma brônquica constatam-se roncos, expiração prolongada e principalmente sibilos, os quais podem ser evidenciados na expiração, inspiração ou em ambas as fases. Na asma grave, com a progressão da insuficiência respiratória, os sibilos atenuam-se ou desaparecem completamente (“tórax silencioso”), podendo-se encontrar ainda, sinais de grave limitação ao fluxo aéreo, tais como: taquicardia, taquipnéia, uso de musculatura inspiratória acessória, pulso paradoxal, fala monossilábica, dispnéia intensa, alteração do nível de consciência, cianose e choque.

A avaliação radiológica na asma brônquica, objetiva o diagnóstico diferencial, a identificação de complicações e a caracterização das alterações inerentes a doença, as quais são pouco significativas. Os achados radiológicos característicos da asma brônquica variam de acordo com a sua gravidade. Na asma leve ou durante o período assintomático, pode-se encontrar um estudo radiológico normal, presença de feixes broncovasculares ou espessamento de paredes brônquicas. Na asma grave as alterações acima descritas são mais evidentes, sendo que na grande maioria dos pacientes identifica-se a hiperdistensão pulmonar. Áreas de atelectasias laminar, subsegmentar ou mesmo lobar podem ser ocasionalmente detectadas (Silva, L., et al., 1998) (Silva, L., et al., 2000).

A tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCART) na asma brônquica, também pode ser utilizada para caracterização das alterações inerentes a doença, uma vez que demonstra de forma mais precisa, o parênquima pulmonar e as vias aéreas. Entretanto, por proporcionar uma análise mais criteriosa, quando comparada ao estudo radiológico simples do tórax, a aplicabilidade da TCART,

está sobretudo direcionada para o diagnóstico diferencial e para a identificação de complicações da asma brônquica. Quando realizada em expiração forçada, a TCART detecta o local e a extensão das áreas de aprisionamento de ar, encontradas nos asmáticos (Stern, E., et al., 1994) (Webb, W., et al., 1996). A TCART estabelece com segurança a presença de bronquiectasias, as quais são encontradas em até um quarto dos asmáticos (Meschan, I., 1987), auxilia no diagnóstico diferencial da asma com outras enfermidades, como por exemplo displasia, anomalia vascular, discinesia ciliar, bronquiectasias difusas, fibrose cística, bronquiolite obliterante, imunodeficiências, corpo estranho, aspergilose broncopulmonar alérgica, tumor brônquico e enfisema pulmonar e por fim, propicia a identificação de complicações da asma como as atelectasias, as pneumonias, o pneumotórax e o pneumomediastino (Silva, L., et al., 2000) (Silva, L., et al., 1998).

A avaliação da função pulmonar possibilita quantificar o grau de obstrução brônquica, sendo portanto utilizada para diagnóstico e para o manejo de pacientes portadores de asma brônquica, 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 do fluxo expiratório (PFE), medida dos volumes pulmonares e testes de broncoprovocação. A espirometria é o método utilizado para realizar a medida dos volumes e fluxos pulmonares, entretanto na asma brônquica o mais importante é a quantificação dos fluxos, pois encontram-se reduzidos. Este exame fornece uma curva para análise dos parâmetros espirométricos, chamada de curva fluxo-volume, a qual é realizada executando-se uma manobra de capacidade vital forçada (CVF), onde ficam registrados a CVF e o fluxo correspondente ao volume obtido em cada momento. Os parâmetros espirométricos mais utilizados são a CVF, o VEF1 (volume

expiratório forçado no primeiro segundo), a relação VEF1/CVF, o FEF 25%-75% (fluxo expiratório forçado), a CPT (capacidade pulmonar total) e o PFE (pico do fluxo expiratório). A CVF pode estar reduzida em uma obstrução importante. O VEF1 é o indicador mais utilizado para a avaliação da presença e grau da obstrução brônquica. A VEF1/CVF também chamada de relação de Tiffeneau, encontra-se reduzida quando há obstrução brônquica, como na asma e aumentada quando há restrição. O FEF25-75% considerado como média dos fluxos expiratórios correspondente ao volume situado entre 25% e 75% da CVF, é o parâmetro que primeiro se altera, na obstrução das vias aéreas periféricas. A CPT pode estar aumentada durante as crises de asma e o PFE considerado como fluxo máximo obtido na curva fluxo-volume, também está reduzido na obstrução brônquica.

A prova farmacodinâmica com broncodilatador é realizada durante a espirometria, na presença de obstrução brônquica, quando a relação VEF1/CVF encontra-se abaixo de 70%, tendo como objetivo, avaliar a reversibilidade da obstrução das vias aéreas, a qual é detectada através do aumento do VEF1 de no mínimo 12% e 200ml (Silva, L., et al., 1998).

O pico do fluxo expiratório (PFE) medido através de medidores portáteis (*peak flow meters*), também faz parte da avaliação funcional dos pacientes asmáticos, tendo utilidade para diagnóstico, para avaliar a gravidade da asma e monitorar o tratamento. Para diagnosticar asma induzida por exercício, o PFE deve ser medido antes e após o exercício. Para avaliar a gravidade da asma deve ser feita uma monitoração do PFE, pois as diminuições do PFE matinal e do PFE após exposição a alergênio, estão diretamente relacionadas com o grau de hiper-responsividade das vias aéreas e com a quantidade de medicação necessária para controlar a asma. A utilização do PFE com o objetivo de observar o efeito do

tratamento de um paciente asmático, deve ser realizada através da monitoração deste PFE, medido de duas a três vezes por dia até que se alcance a estabilidade e a máxima função pulmonar. A partir das medidas do PFE, pode-se estabelecer melhor a dose adequada da medicação a ser utilizada no paciente asmático (Silva, L., et al., 1998).

Os testes de broncoprovocação (TBP) também fazem parte da avaliação funcional pulmonar em pacientes asmáticos, pois são capazes de diagnosticar e quantificar o grau da responsividade das vias aéreas existente nestes pacientes. Os TBP devem ser realizados para confirmar diagnóstico de asma, quando os pacientes não estiverem apresentando dispnéia, sibilância ou tosse e quando a espirometria não evidenciar distúrbio obstrutivo reversível. É usado também como método de investigação da tosse crônica e da asma induzida por exercício, nesta, o TBP é realizado com exercício físico. O método consiste na realização da medida do VEF1 basal do paciente, em seguida o mesmo inala uma solução contendo baixa concentração de uma substância broncoconstrictora (metacolina, carbacol ou histamina), a qual tem sua dose aumentada progressivamente, até que ocorra uma queda no VEF1, maior ou igual a 20% (DP_{20}) quando então, o teste é considerado positivo. Ao término do TBP, é quantificado o grau de hiperresponsividade das vias aéreas, o qual corresponderá a dose do broncoconstrictor, necessária para atingir a DP_{20} (Silva, L., et al., 1998).

2.1.2.2 TOSSE CRÔNICA

2.1.2.2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

“Tosse significa expelir ar subitamente dos pulmões, usualmente por uma série de esforços com um ruído explosivo provocado pela abertura da glote” (Ferreira, A., 1986) (Garcia, H., et al., 1970).

Considerada como um dos mecanismos de defesa do aparelho respiratório, a tosse é considerada crônica, quando ocorre por um período igual ou superior a três semanas (Villanova, C., 1996) (Consenso Brasileiro sobre Tosse, 1997) (Smyrnios, N., et al., 1998) (Ing, J., et al., 1997) (Philp, E., 1997) (Irwin, R., et al., 1981).

A tosse crônica é um problema clínico comum, caracterizando-se como um dos sintomas mais freqüentes que levam pacientes a procurar atendimento médico. Em 1981 cerca de 13 milhões de americanos buscaram auxílio médico, para resolução deste sintoma (Holinger, L., 1986) e acredita-se que aproximadamente 24 milhões das consultas médicas nos EUA em 1991, foram devidas a tosse persistente (Shappert, S., 1991). A prevalência de tosse crônica, depende do tabagismo e de outros fatores ambientais, variando na população geral, entre 5% a 40% (Corrao, W., et al., 1979) (Cough Consensus Panel, 1997) enquanto que na população adulta não tabagista pode variar entre 14% e 23% (Di Pede, C., et al., 1991). Já que a tosse crônica é considerada como uma entidade clínica muito freqüente, merece ser investigada de forma criteriosa, analisando-se todos os fatores etiopatogênicos prováveis para a obtenção de um diagnóstico específico.

2.1.2.2.2 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico de tosse crônica fundamenta-se inicialmente, em uma ampla avaliação clínica, seguida por diversos exames diagnósticos com o objetivo de elucidar todas as possíveis etiologias da tosse (Consenso Brasileiro sobre Tosse, 1997).

Irwin et al em 1981 (Irwin, R., et al., 1981) estabeleceram uma avaliação sistemática e anatômica para o diagnóstico e tratamento de pacientes com tosse crônica. Esta avaliação era realizada a partir de um protocolo anatômico, o qual

baseava-se na distribuição dos receptores e das vias aferentes, participantes do reflexo da tosse. O protocolo criado em 1981 e modificado em 1990 (Irwin, R., et al., 1990) detectou a causa de tosse crônica em 88% a 100% das vezes. Palombini et al em 1999 (Palombini, B., et al., 1999) encontraram como causas mais freqüentes de tosse crônica, a asma, o gotejamento pós-nasal (GPN) e o RGE em 93,6% dos pacientes estudados, denominando esta tríade de “Tríade patogênica da tosse crônica”.

A anamnese de um paciente com tosse crônica deve ser minuciosa, investigando-se todas as características da tosse, tais como sua frequência, intensidade, período em que é maior sua intensidade, se vem acompanhada ou não de expectoração, relação com o decúbito, tipo de tosse de acordo com a classificação clínica (produtiva, improdutiva, paroxística, laríngea e reprimida), fatores agravantes e atenuantes. Deve ainda ser investigada a presença de tabagismo, exposição ocupacional a irritantes, rinite alérgica, rinosinusite, uso de IECA, betabloqueadores e capsaicina e, sobretudo nos não fumantes, investigar a presença das enfermidades que compõem a “Tríade patogênica da tosse crônica” (Villanova, C., 1996).

No exame físico de um paciente com tosse crônica, deve ser caracterizado se a tosse é improdutiva ou produtiva, solicitando ao paciente que tussa e, em caso de tosse produtiva, solicitar que o paciente expectore para exame do aspecto e cor do escarro. O médico deve ainda solicitar ao paciente que realize a manobra de aspiração faríngea, a fim de detectar secreção oriunda da via aérea superior. (Villanova, C., 1996). Quando a tosse for improdutiva, a ausculta pulmonar pode ser normal ou apresentar sibilos, como acontece nos portadores de HRVA. Eventualmente a tosse poderá vir acompanhada de sintomas digestivos de DRGE, devendo o examinador estar atento a estas características para

diagnosticar a etiologia da tosse, uma vez que um mesmo paciente pode apresentar como causa de tosse crônica, mais de uma das entidades clínicas que compõem a tríade patogênica (Villanova, C., 1996) (Consenso Brasileiro sobre Tosse, 1997).

Irwin et al. (Irwin, R., et al., 1981) (Irwin, R., et al., 1990) (Irwin, R., et al., 2000) recomendam que, após a realização da história clínica e exame físico direcionados para as principais causas de tosse crônica, devem ser executados todos os exames necessários para elucidar o diagnóstico etiológico da tosse.

A radiografia simples de tórax deve ser realizada em todos os pacientes com tosse crônica, pois quando normal ou com alguma anormalidade que não se correlacione com a tosse (por exemplo, sequelas pleurais ocasionadas por pneumonias prévias), torna-se mais provável que a causa da tosse seja GPN, HRVA ou refluxo gastroesofágico (Villanova, C., 1996) (Consenso Brasileiro sobre Tosse, 1997) (Irwin, R., et al., 2000), sendo improváveis o carcinoma brônquico, a sarcoidose e as bronquiectasias.

Caso seja possível com a avaliação clínica, direcionar um diagnóstico específico de tosse crônica, deve ser iniciado o tratamento adequado e a confirmação desta suspeita terá como base a resposta terapêutica. Entretanto, se esta avaliação não elucidar a etiologia da tosse, uma série ordenada de exames deverá ser solicitada para cada paciente (Palombini, B., et al., 2000).

Inicialmente deve ser realizada uma espirometria, para o diagnóstico de asma, caso seja normal, um teste de broncoprovocação com metacolina ou carbacol deverá ser executado, para detecção da hiper-responsividade das vias aéreas. Caso ambos não revelem anormalidades, o próximo passo será a investigação dos outros componentes da tríade, o GPN e o refluxo gastroesofágico (Palombini, B., et al., 2000).

Para a avaliação do GPN, deve ser solicitada inicialmente a radiografia simples dos seios paranasais nas incidências convencionais. Caso seja normal, deve ser realizada a rinoscopia para verificação do aspecto da mucosa dos cornetos nasais, a presença ou não de secreções as quais podem ser mucóides ou purulentas, alterações anatômicas e detecção de pólipos no interior da cavidade nasal. Caso nesta situação o diagnóstico ainda não for confirmado, deve-se solicitar uma tomografia computadorizada de alta resolução dos seios paranasais feita nos planos axial e coronal, em decúbitos dorsal e ventral, incluindo todos os seios paranasais (Palombini, B., et al., 1999) (Consenso Brasileiro sobre Tosse, 1997) (Villanova, C., 1996).

Exames para diagnóstico de RGE são de fundamental importância, inclusive nos pacientes com tosse crônica sem sintomas digestivos de refluxo. O exame considerado padrão áureo para diagnóstico de RGE, é a pHmetria esofágica de 24 horas, pois apresenta elevada sensibilidade e especificidade, proporcionando uma correlação direta dos sintomas com os episódios de refluxo (Villanova, C., 1996) (Palombini, B., et al., 1999) (Consenso Brasileiro sobre Tosse, 1997).

Nos pacientes em que não se obteve o diagnóstico etiológico da tosse, podem ser submetidos a fibrobroncoscopia, mesmo na presença de uma radiografia de tórax normal. A tomografia computadorizada de alta resolução do tórax pode ser solicitada para detecção de bronquiectasias não visualizadas na radiografia de tórax e, por fim, se a causa da tosse não for identificada a possibilidade de tosse psicogênica deverá ser considerada (Consenso Brasileiro sobre Tosse, 1997) (Palombini, B., et al., 1999) (Villanova, C., 1996).

2.1.2.3 RINOSSINUSITE CRÔNICA

2.1.2.3.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

De acordo com o I Consenso Brasileiro de Rinossinusites em 1999 (Consenso Brasileiro sobre Rinossinusites, 1999) a rinossinusite pode ser definida como uma reação inflamatória da membrana mucosa que reveste a cavidade nasal e os seios paranasais. Atualmente, o termo mais utilizado para descrever tal inflamação é rinossinusite, uma vez que a rinite e a rinossinusite freqüentemente estão associadas, ao passo que a rinossinusite sem rinite ocorre excepcionalmente.

A rinossinusite crônica é o processo inflamatório que acomete o revestimento mucoso dos seios paranasais e cavidade nasal cuja duração do quadro clínico é superior a 12 semanas. Além da rinossinusite crônica as rinossinusites podem ser classificadas em: aguda (sintomas ocorrem até 4 semanas), subaguda (sintomas ocorrem de 4 a 12 semanas), recorrente (ocorre mais de 4 episódios por ano, com duração de 7 a 10 dias e resolução total nos intervalos) e complicada (presença de complicações locais ou sistêmicas em qualquer fase) (Consenso Brasileiro sobre Rinossinusites, 1999)

Em 1985 nos Estados Unidos, aproximadamente 31 milhões de indivíduos eram portadores de rinossinusite. (Araújo, E., 2001)

Acredita-se ainda que 30% da população assintomática, apresente espessamento mucoso dos seios paranasais, entretanto se o mesmo não causar rinossinusite não apresentará significado clínico. (Araújo, E., 2001)

2.1.2.3.2 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico das rinossinusites baseia-se em critérios clínicos, morfológicos e de imagem. A avaliação clínica deve constar de uma anamnese

voltada para os sinais e sintomas característicos das rinosinusites (GPN, halitose, obstrução nasal, tosse persistente e noturna, febre e rinorréia, além de dor a pressão facial, cefaléia e dor na garganta), similares em todos os tipos de rinosinusites. Na rinosinusite crônica, a dor na face é infreqüente, tendo como sintoma mais comum a tosse crônica com expectoração purulenta proveniente das vias aéreas superiores através do gotejamento pós-nasal (Araújo, E., 2001).

As complicações das rinosinusites são a permanência da febre e dor após 72 horas de antibioticoterapia adequada, tanto na rinosinusite aguda quanto na exacerbação aguda da rinosinusite crônica. Ocorrem também o edema ou eritema palpebral, alterações visuais, cefaléia intensa que pode ser acompanhada de irritabilidade, toxemia e sinais de irritação meníngea (Araújo, E., 2001).

O exame físico do paciente com rinosinusite deve incluir a pesquisa das arcadas dentárias; presença de secreção na parede posterior da faringe e narinas, observando o aspecto e cor da secreção, bem como dor na face a digitopressão.

Os exames morfológicos (rinoscopias anterior e posterior e laringoscopia indireta) podem ser realizados ambulatoriamente. Com a rinoscopia anterior pode-se visualizar congestão da mucosa, edema, secreção e hipertrofia de conchas e com a rinoscopia posterior, pode-se observar secreções, desvios do septo nasal, pólipos nasais, hipertrofia de adenóides e tumores. Outro exame utilizado é a laringoscopia indireta, para a visualização de hipertrofia das amígdalas linguais, laringites e infecções descendentes. (Araújo, E., 2001)

A endoscopia nasal pode ser realizada com endoscópio rígido ou flexível, permitindo uma avaliação direta do nariz, nasofaringe recesso esenoetmoidal e meato médio. (Araújo, E., 2001)

A avaliação radiológica das rinosinusites compreende o estudo radiológico dos seios paranasais nas quatro incidências convencionais e a tomografia

computadorizada dos seios paranasais (TCSP) nos planos axial e coronal (Araújo, E., 2001) (Villanova, C., 1996). No estudo radiológico das rinosinusites agudas, observa-se espessamento mucoso superior a 6 mm, níveis hidroaéreos e opacificação dos seios paranasais. Nas rinosinusites crônicas, está indicada a tomografia computadorizada dos seios paranasais, uma vez que a radiografia não identifica com precisão os seios etmoidais, sítio comum das rinosinusites crônicas, bem como não identifica os seios esfenoidais, recesso frontal e complexo óstio-meatal (Araújo, E., 2001).

2.1.3 INTERAÇÃO ENTRE DRGE E MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS

2.1.3.1 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Nas quatro últimas décadas, a associação entre manifestações respiratórias e doença do refluxo gastroesofágico tem sido tema de grande controvérsia, despertando assim, a atenção no meio científico.

A observação de que dificuldades respiratórias poderiam estar relacionadas com o tudo digestivo foi registrada inicialmente no Talmud (Chayyim, D.I.,) (Gittin,), uma coleção de comentários sobre o regulamento judaico e a bíblia hebraica por volta do terceiro ao sexto séculos, onde o tratamento da asma e da tosse eram realizados pela ingestão de três bolos de trigo embebidos em mel, acompanhados de vinho puro e pela ingestão de uma bebida preparada com óleo de peixe. Vários séculos após, mais precisamente em 1802, William Heberden (Heberden, W., 1802) observou que pacientes asmáticos apresentavam dificuldades em respirar após a alimentação. Em 1892, William Osler (Osler, W., 1892) relatou, que “paroxismos severos de asma poderiam ser induzidos por excesso de ingesta alimentar sobrecarregando o estômago ou por ingestão de certos tipos de alimentos”.

A primeira descrição detalhada da correlação entre manifestações respiratórias e refluxo gastroesofágico foi publicada em 1934 por Bray (Bray, G., 1934), o qual atribuía alguns casos de asma à distensão gástrica levando a uma broncoconstricção reflexa. Em 1962, Kennedy (Kennedy, J., 1962) introduziu o termo “refluxo gastroesofágico silencioso”, sugerindo que o mesmo estaria implicado na etiologia de complicações respiratórias. Ainda na década de 60, a correlação entre as duas entidades foi também descrita por Belsey (Belsey, R., 1960). Neste relato de 636 pacientes submetidos a cirurgia anti-refluxo, mais de 60% apresentavam sintomas respiratórios associados, dentre os quais havia nítida predominância de portadores de tosse crônica (41%), bronquite (35%) e asma (16%). A partir de então, tem-se observado um interesse crescente por esta temática, tanto na população adulta quanto na pediátrica. Com a publicação de numerosos trabalhos científicos abordando a associação entre manifestações respiratórias e refluxo gastroesofágico e com o surgimento de métodos precisos de diagnóstico morfológico (radiologia e endoscopia) e funcional (esofagomanometria e pHmetria de 24 horas), o binômio refluxo gastroesofágico-manifestações respiratórias passou a ser avaliado de maneira prospectiva e científica, causando impacto decisivo e modificando sobremaneira a forma de investigação e tratamento destes pacientes (Cardoso, P., 2000).

A prevalência de RGE em pacientes portadores de manifestações respiratórias, tem sido tema freqüente e relevante, em inúmeras publicações realizadas a partir da década de 1960 (Mansfield, L., et al., 1978) (Perrin-Foyalle, M., et al., 1980) (Irwin, R., et al., 1981) (Nagel, R., et al., 1988).

As principais manifestações respiratórias associadas a DRGE são a asma brônquica e a tosse crônica, entretanto pneumonias de repetição, faringites,

laringites, rinosinusites, bronquiectasias, bem como apnéia do sono e morte súbita na criança, também estão relacionadas (Fiss, E., et al., 2001).

A maioria dos estudos realizados sobre manifestações extraesofágicas da DRGE concentrou-se na asma brônquica, devido sua ocorrência freqüente quando comparada às outras manifestações (Richter, J., 1997). Dentre estes, Mays (Mays, E., 1976) encontrou 45% a 80% de RGE patológico em portadores de asma brônquica. Perrin-Foyalle et al. (Perrin-Foyalle, M., et al., 1980) estudaram 150 pacientes asmáticos, encontrando sintomas de refluxo em 65% deles. Sontag et al. (Sontag, S., et al., 1992) realizaram vários estudos sobre prevalência de RGE em asmáticos. Os autores encontraram uma prevalência de 75% de RGE em pacientes portadores de asma que apresentavam pirose, independentemente do uso de broncodilatadores. Observaram também uma frequência elevada de episódios de RGE, 60% de hérnias hiatais, 40% de esofagite de refluxo e 43% de esôfago de Barrett à endoscopia digestiva (Sontag, S., et al., 1990) (O'Connell, S., et al., 1990) (Sontag, S., et al., 1989) (Sontag, S., et al., 1990).

Sontag em 1995 (Sontag, S., 1995) detectou RGE em 64% de adultos asmáticos. Field et al. em 1996 (Field, S., et al., 1996), estudando 109 asmáticos e comparando-os com 135 controles, identificaram pirose em 77% deles, regurgitação ácida em 55% e dificuldades na deglutição em 24%, como também 37% dos asmáticos necessitaram de pelo menos uma medicação anti-refluxo e 41% dos pacientes possuía sintomas respiratórios associados a sintomas de refluxo, concluindo assim, que os sintomas respiratórios foram significativamente mais freqüentes no grupo de asmáticos com sintomas de DRGE do que nos controles.

Schnatz et al em 1996, (Schnatz, P., et al., 1996) estudando 54 pacientes com asma ou tosse crônica, encontraram RGE patológico em 42 deles (78%).

Segundo Richter (Richter, J., 1997), 50% a 80% de pacientes asmáticos podem apresentar RGE patológico. Vincent et al (Vincent, D., et al., 1997) encontraram 32% de RGE patológico em 105 asmáticos estudados. Apesar destes estudos utilizarem populações altamente selecionadas, demonstraram resultados praticamente semelhantes no tocante a prevalência de RGE neste grupo de pacientes.

Após a introdução do termo “refluxo silencioso” por Kennedy (Kennedy, J., 1962), surgiram vários estudos sobre a prevalência de RGE silencioso em pacientes com manifestações respiratórias. Dentre os trabalhos realizados em asmáticos, Kjellen (Kjellen, G., 1982) detectou 25% a 30% de refluxo silencioso em asmáticos. Em 1993, Irwin et al (Irwin, R., et al., 1993) estudando pacientes portadores de asma de difícil controle, encontraram 24% de RGE silencioso. Kiljander et al. em 1999, (Kiljander, T., et al., 1999) estudando asmáticos com pHmetria esofágica de 24 horas, observaram que 57 dentre os 107 asmáticos (53%), apresentavam RGE patológico e dentre os 57 pacientes com RGE, 20 (35%) não possuíam sintomas digestivos de refluxo. Um estudo recente (Harding, S., et al., 2000) realizado em 26 pacientes asmáticos sem sintomas digestivos de DRGE, revelou uma prevalência de RGE (“refluxo silencioso”) de 62%, através de pHmetria esofágica de 24 horas.

Utilizando-se como critério de avaliação a presença de sintomas de DRGE, além dos achados endoscópicos e o desaparecimento da tosse crônica após a instituição da terapia anti-refluxo em pacientes portadores de tosse crônica, a prevalência de RGE neste grupo de pacientes foi de 6% a 10% (Irwin, R., et al., 1981) (Poe, R., et al., 1989).

Com o advento da pHmetria esofágica de 24 horas e sua utilização nos portadores de tosse crônica, Irwin et al. (Irwin, R., et al., 1990) encontraram uma

prevalência de RGE de 21%, enquanto que Vaezi & Richter (Vaezi, M., et al., 1997) detectaram RGE em 40% dos pacientes estudados. Em crianças portadoras de tosse crônica, a prevalência de RGE varia entre 4% a 15% (Holinger, L., et al., 1991). Palombini et al. em 1999 (Palombini, B., et al., 1999) realizaram um estudo prospectivo com 78 pacientes não fumantes portadores de tosse crônica e demonstraram que 41% dos casos apresentava RGE patológico à pHmetria de 24 horas. Quanto ao “refluxo silencioso” em portadores de tosse crônica, foi descrito que cerca de 75% dos pacientes que possuem tosse crônica decorrente de DRGE não apresentam sintomas digestivos de doença do refluxo (Irwin, R., et al., 2000).

A associação entre DRGE e rinosinusite crônica tanto em adultos, quanto em crianças, tem sido sugerida por alguns autores (Contencin, P., et al., 1991) (Chambers, D., et al., 1997) (El-Serag, H., et al., 1997) (Dibaise, J., et al., 1998).

A prevalência de RGE em pacientes portadores de rinosinusite crônica foi avaliada por Ulualp et al (Ulualp, S., et al., 1999) através de um estudo controlado em pacientes com rinosinusite crônica. A pHmetria esofágica de 24 horas com três eletrodos (2 cm proximal, 3-4 cm distal ao EES e 5 cm proximal ao EEI), foi o método utilizado para o diagnóstico de RGE em 11 pacientes com rinosinusite crônica não responsivos ao tratamento convencional. Todos haviam sido diagnosticados por tomografia computadorizada dos seios paranasais (TCSP) e comparados a 11 indivíduos normais. Os autores detectaram RGE patológico, através de pHmetria, em 7 de 11 portadores de rinosinusite crônica (64%) e em 2 de 11 indivíduos normais (18%), sendo portanto significativamente maior a prevalência de RGE em pacientes com rinosinusite crônica quando comparados aos indivíduos normais. Os autores concluíram que o RGE poderia estar implicado na gênese da rinosinusite crônica em alguns adultos. DiBaise et al (Dibaise, J., et

al., 1998), investigando a presença de RGE patológico à pHmetria em pacientes com rinossinusite crônica, detectaram 78% de RGE nestes pacientes.

Além dos estudos sobre prevalência de DRGE em pacientes portadores de manifestações respiratórias, surgiram outros trabalhos com a intenção de elucidar os mecanismos, pelos quais a DRGE poderia desencadear manifestações respiratórias.

2.1.3.2 ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA

A coexistência entre DRGE e manifestações respiratórias, ainda permanece controversa. Dois mecanismos pelos quais o RGE pode desencadear manifestações respiratórias, têm sido propostos:

-“Mecanismo de refluxo”: descrito por Mendelsohn em 1946 (Mendelsohn, C., 1946). O autor observou que a microaspiração do conteúdo gástrico para os pulmões produziria uma reação exsudativa da mucosa respiratória com conseqüente alteração na resistência das vias aéreas e broncoconstricção. Tuchman et al (Tuchman, D., et al., 1984) observaram experimentalmente a ocorrência de broncoconstricção em gatos após infusão intratraqueal de ácido.

-“Mecanismo reflexo”: demonstrado por Mansfield et al. em 1978 (Mansfield, L., et al., 1978), os quais sugeriram ser a presença de ácido no esôfago distal o fator que poderia desencadear uma broncoconstricção reflexa por estimulação vagal. Os autores submeteram 15 pacientes portadores de asma e DRGE a um teste provocativo com ácido intraesofágico 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 bilateral (Mansfield, L., et al., 1981).

Mais recentemente, tem-se sugerido que em portadores de asma brônquica haveriam três mecanismos pelos quais a DRGE poderia desencadear broncoconstrição: o reflexo vagal, a hiper-responsividade das vias aéreas e a microaspiração (Richter, J., 2000). O reflexo vagal, cujo mecanismo reflexo já mencionado, foi demonstrado em vários estudos. Wright et al. (Wright, R., et al., 1990) após infusão intraesofágica de ácido em 136 pacientes, detectaram diminuições significativas do fluxo aéreo e da saturação de oxigênio arterial, as quais foram revertidas com atropina. Um estudo clínico utilizando a pHmetria esofágica (Gastal, O., et al., 1994) com cateter de dois eletrodos, mostrou que 44% dos asmáticos estudados, apresentavam RGE distal e 24%, proximal, sugerindo que o refluxo distal associado ao reflexo esôfago-brônquico, seria o mecanismo desencadeante mais comum na asma. Lodi et al e Harding et al (Lodi, U., et al., 1997) (Harding, S., et al., 1995), estudando pacientes portadores de asma e DRGE, detectaram uma responsividade vagal exacerbada nestes pacientes em relação aos controles e observaram que a administração de atropina reduzia a broncoconstrição induzida pela presença do ácido no esôfago. Um outro estudo recente (Field, S., et al., 1998) mostrou uma correlação linear entre o volume minuto, o desconforto torácico e a dispnéia durante a infusão de ácido no esôfago, levantando a hipótese de que a perfusão ácida não desencadearia broncoconstrição, mas seria capaz de ocasionar sintomas a partir da diminuição do volume minuto. A hiper-responsividade das vias aéreas foi sugerida por Herve et al (Herve, P., et al., 1986) os quais estudaram o efeito da infusão ácida intraesofágica, 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 menor quando comparada à que ocorrera com a infusão de salina. Sugeriram a

possibilidade de uma interação entre os receptores esofágicos sensíveis ao ácido e o tônus broncomotor, via reflexo vagal, concluindo que a DRGE propiciaria um aumento da responsividade das vias aéreas a outro estímulo, contribuindo para a piora dos sintomas da asma. A microaspiração ou “mecanismo do refluxo”, foi novamente detectada em um estudo realizado por Jack et al. (Jack, C., et al., 1995). Os autores utilizaram simultaneamente pHmetria esofágica e intratraqueal de 24 horas em 4 pacientes portadores de asma com RGE sintomático. Eles detectaram 37 episódios de refluxo maiores do que 5 minutos. Destes, 5 coincidiram com quedas do pH intratraqueal e de 84 l/min do pico do fluxo expiratório (PFE). Quando o RGE ocorreu sem a diminuição do pH intratraqueal, a queda do PFE foi de apenas 8 l/min.

A possibilidade de existência de uma relação inversa entre asma e RGE, onde a asma poderia desencadear RGE a partir do acometimento do esfíncter esofágico inferior, deve ser considerada. Com a broncoconstrição, o gradiente de pressão transdiafragmático favorece o refluxo pois a pressão intratorácica torna-se mais negativa e a pressão intra-abdominal aumenta (Welch, R., et al., 1982) (Boyle, J., et al., 1985). Pode ocorrer ainda, uma hiperinsuflação pulmonar com comprometimento da função diafragmática, ocasionando hipotonia do esfíncter esofágico inferior (Ayres, J., et al., 1996) (Pack, A., 1990) (Field, S., et al., 1996). Por fim, a utilização de broncodilatadores (β -agonistas) e teofilina podem reduzir o tônus do EEI favorecendo o RGE (Barish, C., et al., 1985) (Stein, M., et al., 1980), embora alguns estudos realizados em pacientes utilizando cronicamente β -agonistas e teofilina, tenham revelado o inverso (Michoud, M., et al., 1991) (Sontag, S., et al., 1990).

Em pacientes que apresentam tosse crônica associada a DRGE, a tosse pode ser desencadeada por microaspiração, macroaspiração ou por reflexo vagal

esôfago-traqueobrônquico (Ing, A., 1997). Durante a aspiração, a DRGE ocasiona a tosse pela irritação direta dos receptores de tosse nas grandes vias aéreas; pela liberação via vagal, de secreção mucosa do trato respiratório inferior a qual irrita os receptores de superfície do epitélio respiratório, ou mesmo através de uma associação de ambos os mecanismos (Irwin, R., et al., 2000). Quando a tosse resulta de DRGE a partir de um reflexo esôfago-traqueobrônquico, três diferentes mecanismos têm sido propostos:

-terminações nervosas sensoriais da tosse seriam estimuladas no esôfago e, de forma reflexa, o impulso nervoso seria transmitido ao centro da tosse por vias aferentes do vago, retornando pelas vias eferentes do mesmo nervo;

-após a estimulação das terminações nervosas no esôfago, o impulso nervoso de forma reflexa, seria transmitido por vias eferentes vagais para estimular no trato respiratório inferior, a secreção mucosa ou liberar neurotransmissores, os quais ativariam os receptores da tosse;

-após a estimulação das terminações localizadas no esôfago, poderia ocorrer a transmissão do impulso nervoso diretamente para traquéia, independente do sistema nervoso central, a qual estimularia os receptores da tosse (Irwin, R., et al., 2000).

Ainda não foi definido se o reflexo esôfago-traqueobrônquico é o mecanismo que ocorre mais freqüentemente na tosse ocasionada por DRGE, já que alguns estudos ainda apresentam resultados controversos (Ing, A., et al., 1994) (Irwin, R., et al., 1993).

Alguns autores têm sugerido um ciclo onde, tanto a DRGE pode causar tosse, quanto a tosse pode causar DRGE. A tosse pode desencadear DRGE porque acredita-se que a tosse crônica possa ocasionar um relaxamento transitório

do EEI ou um relaxamento associado a deglutição, acompanhados por um aumento da pressão transdiafragmática, resultando assim em DRGE (Giudicelli, R., et al., 1990) (Ing, A., et al., 1993).

Nos pacientes portadores de manifestações otorrinolaringológicas, tais como faringites, laringites, rinosinusites crônicas e outras, a DRGE pode desencadear sintomas por efeito direto do material ácido na mucosa, levando a uma reação inflamatória da faringe, laringe e estruturas adjacentes; por efeito indireto através de reflexo vagal ou ainda por disfunção do esfíncter esofágico superior (Ravich, W., 1994) (Kahrilas, P., 1996) (Toohill, R., et al., 1997) (Ulualp, S., et al., 1988).

Juntamente com as inúmeras publicações sobre a correlação entre DRGE e manifestações respiratórias, vários estudos foram realizados com o objetivo de avaliar os métodos utilizados para o diagnóstico da referida correlação.

2.1.3.3 AVALIAÇÃO SISTEMÁTICA

2.1.3.3.1 ANAMNESE

A avaliação sistemática de pacientes portadores de manifestações respiratórias associadas a DRGE deve constar de uma anamnese detalhada, seguida de exames diagnósticos. Na anamnese, o paciente deverá ser interrogado quanto a sintomas típicos da DRGE, incluindo aspectos inerentes a estes sintomas, como por exemplo o tipo do sintoma, período em que ocorre, frequência, intensidade, fatores atenuantes e agravantes, bem como uma investigação minuciosa dos sintomas peculiares às manifestações respiratórias e sua correlação com os sintomas digestivos referidos pelo paciente. Por exemplo, a piora da asma durante o período noturno, após refeições copiosas e com alimentos que reconhecidamente reduzam o tônus do EEI, ou ainda se está

associada a pirose (Cardoso, P., 2000) (Harding, S., et al., 1997). A hipótese de doença do refluxo gastroesofágico deve ser aventada quando em pacientes portadores de tosse crônica, esta coincidir com episódios de pirose ou ainda ocorrer mesmo na ausência de sintomas digestivos, tabagismo, utilização de IECA, e na eventualidade de falha do tratamento específico para o GPN ou para hiper-responsividade das vias aéreas (Irwin, R., et al., 1998).

Diversos métodos têm sido utilizados na tentativa de se estabelecer uma relação entre manifestações respiratórias e doença do refluxo gastroesofágico.

2.1.3.3.2 EXAME DE ESCARRO

O exame de escarro foi descrito tanto em adultos (Corwin, R., et al., 1985) quanto em crianças (Nussbaum, E., et al., 1987) sendo realizado com o objetivo de se visualizar macrófagos alveolares com conteúdo lipídico, na tentativa de correlacionar este achado à microaspiração de material ácido para as vias aéreas. Entretanto, foi considerado um teste impraticável clinicamente, já que apresentava mínima especificidade.

2.1.3.3.3 CINTILOGRAFIA

A monitorização cintilográfica, com tecnécio⁹⁹, também é utilizada com a finalidade de documentar a microaspiração de conteúdo gástrico para os pulmões (Ghaed, N., et al., 1979) (Reich, S., et al., 1977). Entretanto apresenta algumas limitações. Por exemplo, a quantidade de material aspirado capaz de desencadear broncoconstricção ou tosse pode ser tão pequena a ponto de não ser detectada pela cintilografia; após o ácido ter sido aspirado para as vias aéreas, o tecnécio pode ser rapidamente retirado pelo mecanismo de transporte mucociliar; a

necessidade de utilização de várias cintilografias em dias consecutivos, pois a aspiração pode ocorrer só eventualmente e, por fim, outros fatores que não a aspiração podem estar ocasionando a broncoconstrição (Sontag, S., 1997).

2.1.3.3.4 EXAMES MORFOLÓGICOS

2.1.3.3.4.1 RADIOLOGIA

A radiografia contrastada do esôfago estomago e duodeno (REED) tem sido utilizada como método para correlacionar DRGE e manifestações respiratórias (Sontag, S., 2000). Na tentativa de corroborar o “mecanismo do refluxo” (microaspiração) como mecanismo pelo qual a DRGE desencadeia a asma, dois estudos avaliaram a prevalência de hérnia hiatal e refluxo de bário durante o REED. Mays (Mays, E., 1976) estudando 28 pacientes com asma severa, detectou 64% de hérnia hiatal e 46% de refluxo de bário durante o REED. Friedland et al. (Friedland, G., et al., 1973) encontraram uma prevalência de 48% de hérnia hiatal em crianças asmáticas. Por outro lado, Chernow et al (Chernow, B., et al., 1979) discordaram de tais estudos, já que não demonstravam a ocorrência de microaspiração utilizando metodologia similar.

2.1.3.3.4.2 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA (EDA)

Nos pacientes com manifestações respiratórias associadas a DRGE, não raro, a inexistência de hérnia hiatal ou esofagite detectável à endoscopia não excluem a possibilidade de refluxo patológico. Por esta razão, nestes pacientes seria desejável proceder-se a endoscopia após pHmetria anormal, com a intenção de detectarem-se anormalidades anatômicas (hérnia hiatal, estenoses, esôfago de

Barrett e incompetência do cárdia), além da presença de esofagite. Sontag et al. em 1992 (Sontag, S., et al., 1992) estudando pacientes asmáticos com a EDA, encontraram erosões esofágicas em 39%, hérnia hiatal em 60% e esôfago de Barrett em 13%. Na presença de pHmetria normal frente a um paciente com manifestações respiratórias sem queixas objetivas de DRGE, a necessidade de realizar-se endoscopia digestiva alta é questionável, pois este é um exame invasivo não isento de riscos e que pouco irá acrescentar à investigação. Mesmo na presença de hérnia hiatal demonstrada através do REED, prevalece a pHmetria esofágica de 24 horas como padrão áureo para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico (Cardoso, P., 2000).

2.1.3.3.5 EXAMES FUNCIONAIS

2.1.3.3.5.1 ESOFAGOMANOMETRIA

A esofagomanometria é uma etapa importante na investigação de portadores de DRGE pois, além de detectar as possíveis alterações encontradas nesta enfermidade (e.g. hipotonia esfínteriana, relaxamento transitório do EEI, ausência ou encurtamento do segmento intra-abdominal do esfíncter esofágico inferior e hipomotilidade do corpo do esôfago), fornece dados que orientam a localização precisa do cateter de pHmetria, além de permitir uma avaliação funcional completa do esôfago antes da realização de cirurgia anti-refluxo (Cardoso, P., 2000) (Nasi, A., et al., 2001) Diversos estudos descreveram as possíveis alterações manométricas encontradas em pacientes portadores de DRGE associadas à manifestações respiratórias. Sontag et al (Sontag, S., et al., 1990) descreveram que pacientes portadores de asma associada a DRGE apresentavam diminuição do tônus do esfíncter esofágico inferior. Harding et al. (Harding, S., et al., 1999), estudando pacientes portadores da asma

brônquica com e sem sintomas de DRGE descreveram a hipotonia do esfíncter esofágico inferior como a alteração manométrica mais freqüente (47% dos asmáticos com sintomas de DRGE e 50% dos que não apresentavam sintomas digestivos). Fouad et al. (Fouad, Y., et al., 1999), realizaram um estudo com o objetivo de determinar a prevalência de alterações da motilidade esofágica em 98 pacientes com DRGE associada a manifestações respiratórias (tosse crônica, asma e laringite). Como grupo controle, foram utilizados 66 pacientes com pirose e sem manifestações respiratórias, sendo calculado o tempo total de depuração ácida esofágica. Os autores encontraram como anormalidade manométrica mais comum em todos os grupos de pacientes, a motilidade esofágica não eficaz, a qual ocorrera em 41% dos portadores de tosse crônica, em 53% dos asmáticos, em 31% dos pacientes com laringite e em 19% dos que possuíam apenas pirose. A motilidade esofágica não eficaz foi mais freqüente do que a hipotonia do EEI nos grupos estudados. O tempo total de depuração ácida foi superior nos pacientes portadores de manifestações respiratórias associadas a DRGE, quando comparados àqueles que apresentavam apenas pirose. Estes autores concluíram ser a motilidade esofágica não eficaz encontrada em portadores de manifestações respiratórias associadas a DRGE, a alteração manométrica mais comum. Quando esta ocorre em portadores de DRGE, pode acarretar um aumento do risco de desenvolvimento de manifestações respiratórias devido a associação da depuração ácida retardada em adição a anormalidade motora.

Knight et al (Knight, R., et al., 2000), estudando pacientes com sintomas de refluxo faringolaríngeo (rouquidão, tosse crônica, globo faríngeo e laringoespasmos), encontraram 48% de motilidade esofágica não eficaz, sem hipotonia do esfíncter esofágico inferior. Um estudo mais recente (Diener, U., et

al., 2001) demonstrou que a motilidade esofágica não eficaz foi encontrada em 21% dos portadores de DRGE e que este grupo de pacientes apresentava refluxo mais severo, depuração ácida retardada, injúria mais severa da mucosa e, mais freqüentemente, associava-se à manifestações respiratórias. Hinder et al (Hinder, R., et al., 2000) descreveram ser a hipomotilidade esofágica uma anormalidade manométrica freqüentemente encontrada em pacientes com manifestações respiratórias da doença do refluxo gastroesofágico.

2.1.3.3.5.2 pHMETRIA ESOFÁGICA AMBULATORIAL DE 24 HORAS

Com o advento da pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas, houve um crescente interesse no estudo das manifestações respiratórias associadas a DRGE, pois além de considerada como padrão áureo para diagnóstico da DRGE, a pHmetria esofágica é capaz de estabelecer uma correlação temporal entre os episódios de refluxo e os sintomas referidos pelo paciente (Young, M., et al., 1998).

A utilização da pHmetria esofágica de 24 horas, em pacientes portadores de asma brônquica tem demonstrado que estes pacientes apresentam maior incidência de RGE patológico se comparados a indivíduos-controles normais, bem como uma maior frequência de RGE durante a posição supina (refluxo noturno) (Sontag, S., et al., 1990). Também foi descrito que, quando pacientes asmáticos são avaliados através de pHmetria esofágica com dois eletrodos, observa-se mais episódios de RGE distal (44%) do que proximal (24%). Isto sugere a possibilidade de que, nos asmáticos, o mecanismo de reflexo vagal esôfago-brônquico desempenha papel etiopatogênico importante (Gastal, O., et al., 1994).

Sontag et al (Sontag, S., et al., 1989), estudando 48 pacientes portadores de asma e DRGE utilizando pHmetria esofágica, propuseram a coexistência entre sintomas respiratórios e episódios de refluxo, através da constatação de que, dentre os 142 episódios de sibilância descritos pelos pacientes, 29 (20%)

ocorreram antes dos episódios de RGE, 22 (15%) durante e 14 (10%) aconteceram após os episódios de refluxo. Um recente estudo (Harding, S., et al., 1999) teve como objetivos determinar a prevalência e severidade do RGE em asmáticos com e sem sintomas de DRGE, estabelecendo a correlação existente entre os sintomas respiratórios e os eventos de refluxo ácido detectados no esôfago pela pHmetria de 24 horas. Dentre os 199 asmáticos estudados, 164 (82%) apresentavam sintomas de DRGE e 35 (18%) não os apresentavam. Cento e dezoito pacientes (72%) dentre os 164 e 10 (29%) dentre os 35 possuíam pHmetria anormal. Os pacientes com sintomas de DRGE apresentaram os percentuais do tempo total com refluxo e do tempo em posição ortostática no eletrodo distal, superiores aos daqueles que não possuíam sintomas de DRGE, não havendo diferença significativa na exposição ácida detectada pelo eletrodo proximal entre os dois grupos estudados. Quanto a correlação entre sintomas respiratórios e DRGE, os autores observaram que, dentre os 151 sintomas respiratórios referidos por asmáticos com RGE, 119 (78,8%), associavam-se a eventos ácidos esofágicos ($\text{pH} < 4$) e que a tosse, dentre os sintomas referidos pelos pacientes, fora o sintoma respiratório mais freqüentemente associado aos eventos ácidos (90,5%).

No que tange aos portadores de tosse crônica, um estudo, utilizando pHmetria esofágica de 24 horas (Ing, A., et al., 1991), demonstrou que portadores de tosse crônica apresentavam mais RGE do que os indivíduos-controles normais. A utilização de pHmetria esofágica com dois eletrodos revela uma frequência superior de RGE distal, quando comparado ao proximal, sugerindo ser o reflexo vagal esôfago-traqueobrônquico o mecanismo patogênico mais importante na tosse crônica associada a doença do refluxo gastroesofágico (Irwin, R., et al., 1993). Outro autor encontrou 50% de refluxo distal e apenas 10,7% de refluxo

proximal, em portadores de tosse crônica (Gastal, O., et al., 1994). A associação entre tosse crônica e DRGE foi demonstrada por Irwin et al. em 1989 (Irwin, R., et al., 1989). Utilizando a pHmetria esofágica de 24 horas, os autores observaram que a tosse ocorria concomitantemente ao refluxo em 35% das instâncias no esôfago distal e 8% no esôfago proximal. Foi demonstrada também uma elevada proporção de episódios de tosse coincidindo com eventos de refluxo ácido à pHmetria (Ing, A., et al., 1991). Contrariamente, Laukka et al (Laukka, M., et al., 1994) estudando pacientes com tosse crônica, demonstraram que em apenas 10% dos pacientes, a tosse apresentava correlação com o RGE e que, dentre os eventos de tosse que poderiam estar associados ao RGE, 69,2% ocorriam antes e 30,8% após o episódio de refluxo.

Na atualidade, a pHmetria esofágica de 24 horas é considerada como exame diagnóstico mais importante para diagnosticar RGE e para analisar sua correlação com sintomas otorrinolaringológicos tanto na população adulta, quanto na pediátrica (Litte, J., et al., 1997). Nos pacientes com sintomas otorrinolaringológicos, é desejável que a pHmetria esofágica seja realizada com dois eletrodos (distal e proximal) ou três (distal, proximal e faríngeo), para possibilitar a detecção de refluxo supra-esofágico (Jacob, P., et al., 1991) (Ulualp, S., et al., 1999) uma vez que até 30% destes pacientes, apresentam tempo percentual normal de exposição ácida no esôfago distal, a despeito de uma frequência aumentada de refluxo ácido no esôfago proximal e faringe (Sataloff, R., et al., 1999).

Koufman em 1991 (Koufman, J., 1991), realizou um estudo em pacientes com sintomas otorrinolaringológicos, submetendo-os à pHmetria esofágica para o diagnóstico de refluxo ácido. Observou que 50% dos pacientes com pHmetria distal anormal apresentavam refluxo faríngeo detectável pelo eletrodo esofágico

proximal localizado na faringe. Embora a exposição ácida anormal detectada nos pacientes com sintomas otorrinolaringológicos possa ocorrer tanto na posição ortostática quanto na posição supina, o refluxo em posição ortostática parece ser o mais freqüente (Koufman, J., 1991) (Wiener, G., et al., 1989).

Um estudo utilizando pHmetria esofágica com três eletrodos para diagnóstico de DRGE em pacientes portadores de rinosinusite crônica, mostrou que estes pacientes apresentavam uma maior prevalência de refluxo à pHmetria se comparados a indivíduos normais. Observou-se ainda que, em ambos os grupos, todos os eventos ácidos faríngeos detectados pelo eletrodo faríngeo ocorreram em posição ortostática, apontando também para o refluxo ortostático como o mais importante nestes pacientes (Ulualp, S., et al., 1999).

Além dos diversos estudos já descritos acima, sobre prevalência de DRGE em portadores de manifestações respiratórias, sobre os mecanismos etiopatogênicos envolvidos nesta correlação e sobre os métodos diagnósticos utilizados para o estabelecimento desta, outros, sobre terapia anti-refluxo (medicamentosa e cirúrgica) em portadores de manifestações respiratórias e DRGE foram também realizados com o intuito de comprovar a existência desta correlação. Tais estudos analisaram a correlação entre manifestações respiratórias e DRGE através da observação da melhora ou resolução dos sintomas peculiares às manifestações respiratórias com o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico. Os resultados são controversos. Harding et al. (Harding, S., et al., 1996) estudaram pacientes asmáticos não fumantes que apresentavam RGE à pHmetria. Utilizaram como terapia anti-refluxo o omeprazol (20mg/d) por 3 meses com o objetivo de avaliar a resposta clínica e funcional destes pacientes. Os autores encontraram melhora dos sintomas de asma, dos picos do fluxo expiratório sendo que 73% dos asmáticos com RGE obtiveram melhora da função pulmonar.

Já Teichtahl et al (Teichtahl, H., et al., 1996), utilizando 40mg/dia de omeprazol por 4 semanas em asmáticos com RGE, encontraram apenas melhora do PFE noturno, não ocorrendo melhora da asma ou do PFE diurno e não havendo redução do uso de broncodilatadores ou da responsividade a histamina. Um estudo duplo cego controlado também utilizando omeprazol (20mg/d) em asmáticos por 8 semanas, demonstrou melhora apenas dos sintomas noturnos de asma, sem melhora dos sintomas diurnos, do PFE ou da função pulmonar (Kiljander, T., et al., 1999). Field (Field, S., et al., 1998) realizou uma metanálise a partir de uma série de estudos sobre terapia anti-refluxo em asmáticos com RGE e demonstrou que após terapia, havia melhora dos sintomas de asma, redução do uso de medicação específica, porém sem melhora objetiva da função pulmonar.

Em pacientes portadores de tosse crônica, tem-se descrito que a melhora da tosse ocorre com o uso de antiácidos ou antagonistas H_2 , bem como medidas não medicamentosas, tais como elevação da cabeceira da cama, redução de peso corporal e modificação da dieta (Irwin, R., et al., 1981). A utilização de inibidores de bomba de prótons também tem sido recomendada como terapia anti-refluxo nestes pacientes (Harding, S., et al., 1997) uma vez que pode ocorrer resolução da tosse com este tipo de terapia (Maton, P., 1991).

Tem sido descrito que as manifestações respiratórias associadas a DRGE podem ser tratadas com sucesso através de cirurgia anti-refluxo. Os melhores resultados tem sido obtidos em pacientes com asma noturna e tosse crônica, nos pacientes cujo RGE precedeu a manifestação respiratória, bem como nos portadores de laringite e naqueles que obtiveram uma boa resposta com a terapia medicamentosa. Os portadores de tosse crônica aparentemente são mais responsivos à cirurgia anti-refluxo se comparados aos asmáticos (Hinder, R., et al., 2000). Tais inferências, no entanto, estão sujeitas à variabilidade inerente aos

métodos de estudo pré-operatório, critérios de indicação cirúrgica e da natureza das técnicas cirúrgicas utilizadas.

3. OBJETIVOS

Objetivo Principal

Estabelecer o perfil das esofagomanometrias e pHmetrias esofágicas de 24 horas, realizadas em pacientes encaminhados para estes exames, por apresentarem manifestações respiratórias (asma brônquica, tosse crônica e rinosinusite crônica) com e sem sintomas digestivos da DRGE, comparando com o perfil encontrado em pacientes encaminhados por apresentarem apenas sintomas digestivos de DRGE.

Objetivo Secundário

Avaliar a prevalência de RGE patológico nas pHmetrias de pacientes encaminhados por apresentarem manifestações respiratórias (asma brônquica, tosse crônica e rinosinusite crônica) com e sem sintomas digestivos e nas pHmetrias dos que apresentarem apenas sintomas digestivos de DRGE.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliadas retrospectivamente, 1080 esofagomanometrias e 1063 pHmetrias esofágicas de 24 horas, de pacientes referidos para o Laboratório de Função Esofágica do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, por apresentarem manifestações respiratórias (asma brônquica, tosse crônica e rinosinusite crônica), com e sem sintomas digestivos de DRGE e por apresentarem apenas sintomas digestivos de DRGE.

Foi realizado um estudo transversal, sendo selecionado como desfecho o perfil da esofagomanometria e da pHmetria esofágica de 24 horas e como fatores em estudo, a presença de manifestações respiratórias (asma brônquica, tosse crônica e rinosinusite crônica) ou a presença apenas de sintomas digestivos da DRGE.

A prevalência de RGE patológico à pHmetria esofágica, foi determinada para os portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos, bem como para os pacientes que apresentavam apenas sintomas digestivos da DRGE. Tal determinação, também caracterizou-se como um delineamento transversal.

Critérios de inclusão

- Exames (esofagomanometrias e pHmetrias) de pacientes que foram encaminhados por apresentarem manifestações respiratórias (asma brônquica não responsiva a tratamento específico, tosse crônica e rinosinusite crônica) com e sem sintomas digestivos de DRGE;
- Exames de pacientes que foram encaminhados por apresentarem apenas sintomas digestivos da DRGE;
- Idade superior ou igual a 15 anos e ambos os sexos.

Critérios de exclusão

- Exames de pacientes que foram encaminhados por apresentarem outras manifestações respiratórias (faringites, laringites e pneumonias de repetição);
- Exames de pacientes que se submeteram a reparo cirúrgico prévio para tratamento de hérnia hiatal;
- Exames de pacientes portadores de distúrbios motores esofagianos primários previamente detectados (acalásia, espasmo esofágico difuso, hipertonia do esfíncter esofágico inferior e esôfago em “quebra nozes”).

Esofagomanometria e pHmetria ambulatorial de 24 horas

Todos os pacientes submetidos aos exames, tinham sido orientados a permanecerem em jejum de quatro horas e a suspenderem durante três dias todas as medicações antiácidas e pró-cinéticas antes da realização dos mesmos. Os pacientes também tinham sido entrevistados pelo examinador, através de uma

breve história clínica da doença, sendo assim interrogados sobre o motivo que os levava a realização da esofagomanometria e pHmetria esofágica, bem como esclarecidos sobre os objetivos do exame e detalhes de sua execução e duração.

Para a realização da esofagomanometria estacionária, com sistema de perfusão e polígrafo computadorizado (*PC Polygraf HR Polygram, Synectics Medical Suécia*) os pacientes eram posicionados na mesa de exame em decúbito dorsal com a cabeceira elevada 30°. O método consistia na introdução de uma sonda (*8 channel, adult, standard configuration - Synectics*) por via-naso-esofagiana. A sonda possui de 4 a 8 pequenos cateteres integrados em um conjunto de forma cilíndrica com aproximadamente 4,5mm de diâmetro total, cujos orifícios de 0,8mm cada, abrem-se em distâncias pré-determinadas e de distribuição axial (FIGURA 2). O cateter era perfundido por um sistema de infusão de água (bomba pneumohidráulica capilar - *Mui Scientific, Mississauga-Canada*) (FIGURA 3), que infundia 0,6ml/minuto de água por cada um dos canais de pressão, os quais eram conectados a transdutores externos de pressão. A sonda composta pelos cateteres era calibrada antes de cada exame (pressões 0mmHg e 37mmHg, segundo recomendação do fabricante).

Após anestesia tópica da narina com lidocaína líquida a 2%, spray a 10% e geléia, procedia-se a introdução da sonda por via naso-esofagiana com o auxílio de deglutições úmidas com água em pequenas quantidades, sendo o paciente orientado a deglutir com o pescoço fletido para facilitar a passagem da sonda. Uma vez posicionada no esôfago, a sonda era avançada até o estômago (55 a 60cm), quando ajustava-se a linha de base do traçado para pressão zero (intragástrica). A partir deste momento, o paciente era instruído a deglutir a saliva em intervalos regulares (a cada 6 movimentos respiratórios), sendo a sonda tracionada a intervalos de 1cm a cada 20 segundos, em sentido cranial na direção

do esôfago proximal. Quando no interior do esôfago, a sonda de manometria detecta as pressões endoluminais através do gradiente imposto pela resistência das paredes do esôfago em movimento contra a saída da água perfundida.



FIGURA 2 – Sonda de esofagomanometria com 8 cateteres integrados em um conjunto de forma cilíndrica, contendo orifícios localizados a 1-1-1-4-5-5 centímetros a partir da extremidade distal, respectivamente.



FIGURA 3 – Sistema de infusão de água (Bomba Pneumohidráulica) que infunde 0,6ml/min de água em cada canal de pressão.

Estas pressões são captadas pelos transdutores eletrônicos externos que, por sua vez, as transmitem a um polígrafo computadorizado que produz um traçado gráfico em 8 derivações simultâneas (6 canais de pressão, um para detecção das deglutições e outro para a respiração). O traçado é visualizado na tela do computador em tempo real durante a realização do exame, com armazenamento simultâneo da informação para análise ulterior (FIGURA 4).

A passagem das derivações pelo EEI produz uma elevação da pressão local (tônus) com reduções sincrônicas com as deglutições (relaxamento). Neste ponto as pressões de repouso (tônus) eram medidas no platô pressórico que antecedia o ponto de inversão pressórica - PIP (pressão médio-expiratória), o qual representa a migração da sonda de manometria do esôfago intra-abdominal para o esôfago torácico. A medida do tônus era realizada em todas as derivações de pressão endoluminal, sendo o resultado final representado pela média aritmética das pressões medidas nas seis derivações com aproximação até uma casa decimal. O relaxamento era considerado completo sempre que o traçado pressórico tocasse a linha de base (pressão zero).

Uma vez passados todos os orifícios da sonda pelo EEI, a mesma era fixada a narina do paciente com fita adesiva, com 5 derivações situadas no corpo do esôfago e uma na altura do esfíncter esofágico superior (EES). Neste ponto, eram administradas 10 deglutições úmidas de 5ml de água cada, a intervalos de 30 segundos para avaliação do perfil motor do corpo do esôfago. Era considerado como normal o perfil motor composto de ondas peristálticas cuja amplitude e duração de propagação estavam dentro dos valores considerados como normais. Optamos pela utilização dos critérios de normalidade de Richter (Richter, J., et al., 1987) uma vez que os critérios de normalidade obtidos em nosso laboratório eram praticamente similares (Barros, I., et al., 1995).

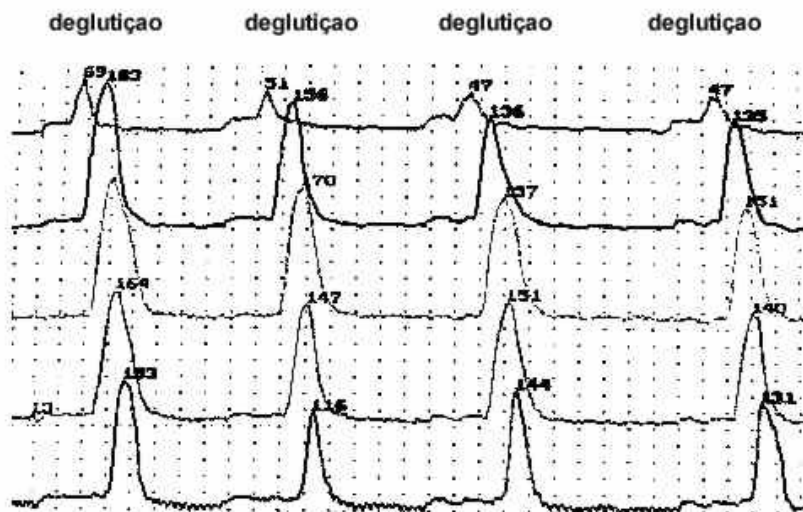
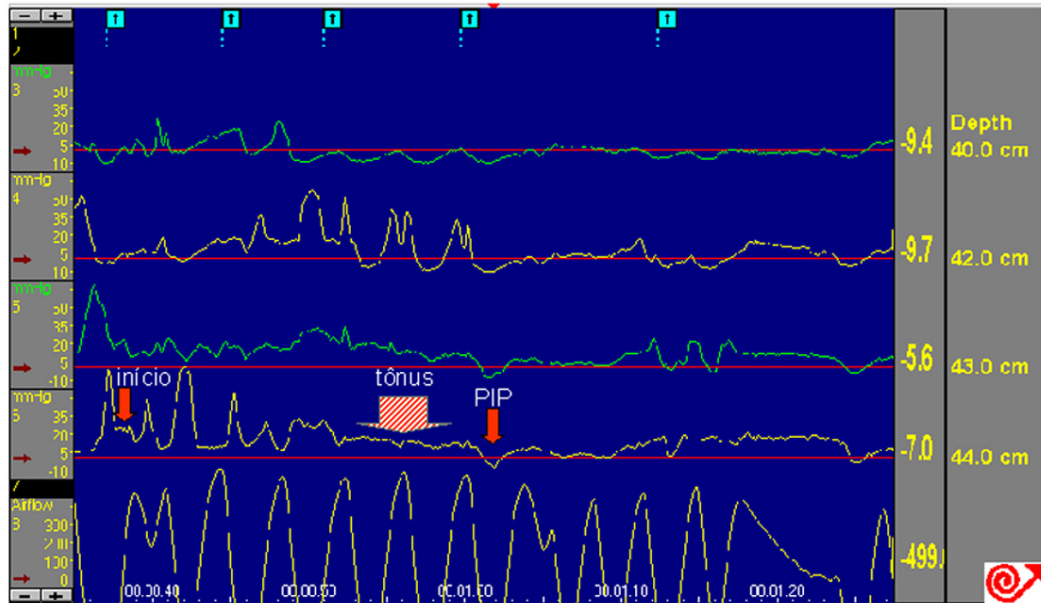


FIGURA 4 – Traçado de esofagomanometria: acima, demonstrando o esfíncter esofágico inferior e o ponto de inversão pressórica (PIP); abaixo, o perfil motor normal do corpo do esôfago.

Por fim, tracionava-se a sonda a intervalos de 1cm, em direção ao esfíncter esofágico superior (EES) quando analisavam-se o tônus, relaxamento e coordenação faríngea-cricofaríngea. A sonda era então removida e o exame encerrado.

Os dados analisados pela esofagomanometria e seus respectivos valores normais estão descritos na TABELA 1.

TABELA 1- Valores normais para esofagomanometria

PARÂMETRO	RICHTER*	BARROS**
Tônus-EEI (médio-expiratória)	24±10mmHg	27±5mmHg
Corpo esofágico–amplitude	62±29mmHg	54±6mmHg
Corpo esofágico–duração	2,8±0,8seg	-
Corpo esofágico–velocidade	3,5±0.9cm/seg	-
Tônus-EES (pressão repouso)	73±29mmHg	106±16mmHg

Richter (Richter, J., et al., 1987)*

*Barros** (Barros, I., et al., 1995)*

Após a esofagomanometria, os pacientes eram submetidos a pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas. O equipamento utilizado compõe-se de um eletrodo de referência fixado na pele (região ântero-superior do tórax), integrado a um cateter com apenas um sensor distal de pH, de antimônio (*Zinetics 24ME Multi-Use pH Catheter-1ph – Medtronic*) (FIGURA 5) e um aparelho portátil computadorizado, ou *logger*, (*Digitrapper MKIII Synectics, Suécia*) (FIGURA 6) capaz de registrar uma medida de pH a cada 6 segundos durante 24 horas ininterruptas. Antes de cada exame o aparelho de pH era calibrado submergindo-se as extremidades do cateter de antimônio e eletrodo de referência em solução padrão de pH = 7,01 e 1,07, respectivamente (*Buffer Solution – reference standard*

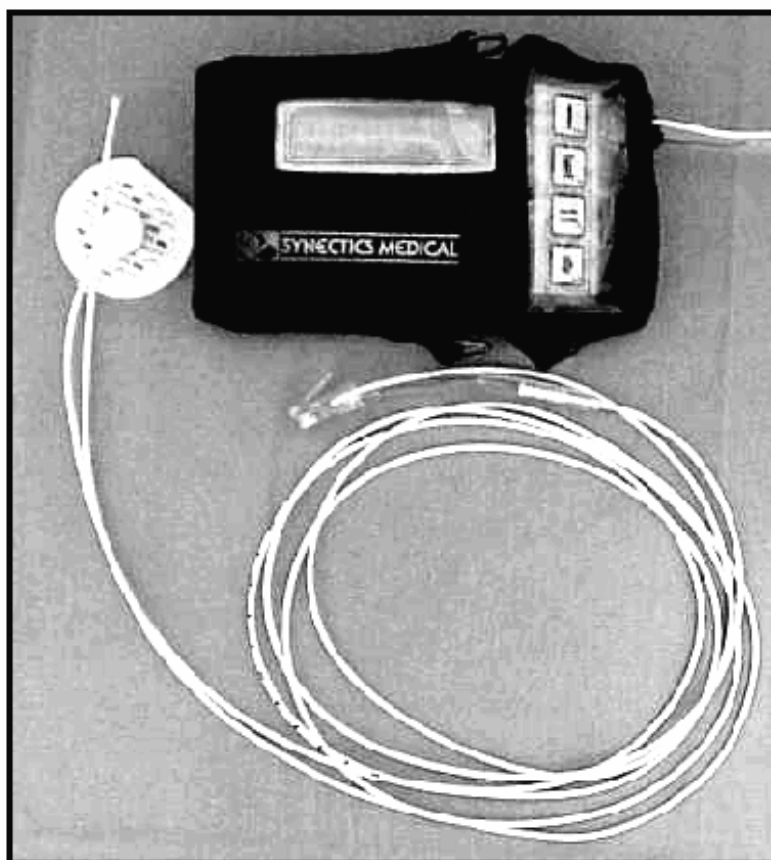


FIGURA 5 – Cateter de pHmetria com eletrodo distal de antimônio (seta) e eletrodo de referência. Ao lado, a demonstração do logger que registra o pH intraesofágiano.



FIGURA 6 – Digitrapper MK III (Logger) que registra uma medida do pH intraesofágico a cada 6 segundos durante as 24 horas do exame.

7.01 ± 0.05 at 25°C ; 1.07 ± 0.02 at 25°C – *Medtronic EUA*), aguardando-se a conclusão automática da calibração fornecida pelo aparelho. A técnica de introdução do cateter de pHmetria era similar a descrita para a esofagomanometria. A posição intraesofágica retilínea do cateter era obtida através da progressão do cateter até o estômago, quando a leitura de pH situava-se entre 1,5 e 3, tracionando-o após em sentido cranial até 5cm acima do limite superior do EEI, pré-estabelecido pela esofagomanometria. Uma vez certificada a conformação retilínea do cateter e sua posição correta, este era fixado ao nariz do paciente, na face e no pescoço, a fim de evitarem-se os deslocamentos inadvertidos durante o período do exame. Após tais manobras, o cronômetro do aparelho era disparado dando-se início ao registro por 24 horas. Durante esse período o paciente era orientado a não banhar-se e a preencher um diário (ANEXO 1) para registro dos horários de início e fim das principais refeições do dia (almoço, jantar e café da manhã), períodos em decúbito e eventuais sintomas. O paciente era então orientado a não utilizar medicações antiácidas, podendo exercer suas atividades usuais do dia, bem como alimentar-se normalmente. Ao final das 24 horas o paciente retornava ao laboratório, o cateter era removido e o aparelho conectado ao computador através de interface específica (*Combi interface–Synectics Liberty System Suécia*) para entrada e análise dos dados por software especializado fornecido pelo fabricante (*Polygram–Function Testing Software – Medtronic EUA*). Os dados eram interpretados emitindo-se um laudo gráfico (FIGURA 7) e descritivo com as conclusões do exame. Os dados analisados e seus respectivos valores normais estão descritos na TABELA 2.

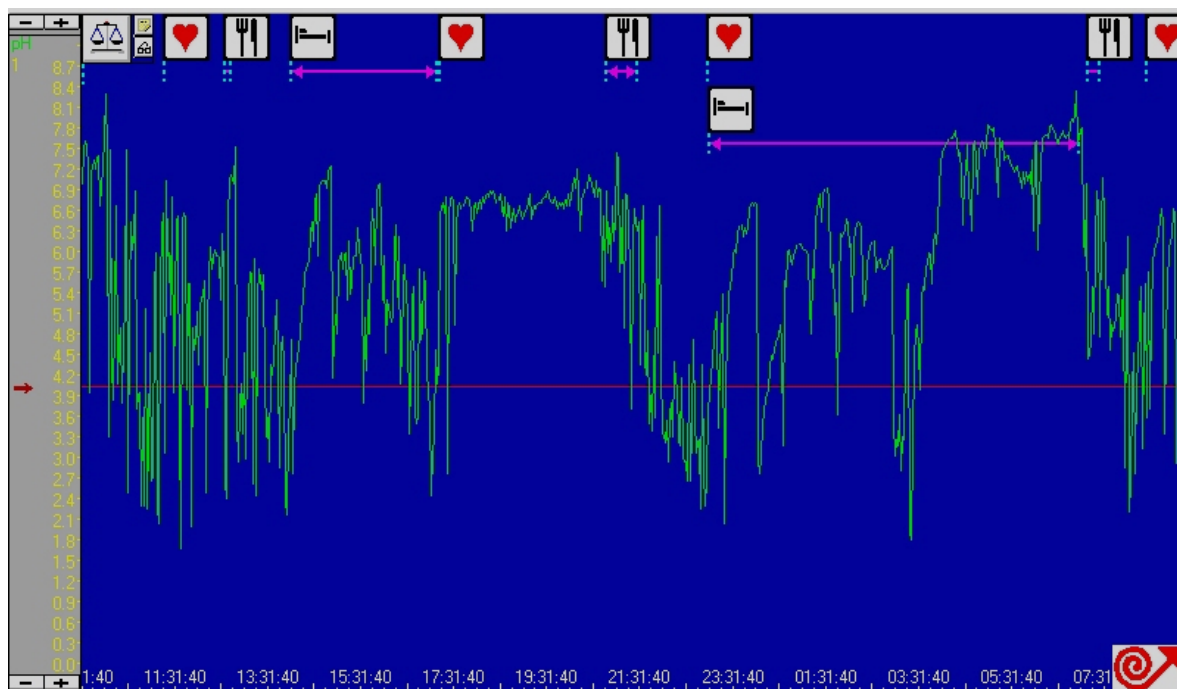


FIGURA 7 – Traçado de pHmetria anormal demonstrando RGE combinado (em posições ortostática e supina).

TABELA 2 – Valores normais para pHmetria esofágica de 24 horas

PARÂMETRO	VALORES
% tempo total do estudo com pH < 4	<4%
% tempo em posição ortostática do estudo com pH < 4	<6%
% tempo em posição supina do estudo com pH < 4	<1,5%
# total de episódios de RGE durante 24 horas	<50
# total de episódios > 5 minutos	<3
Episódio de RGE mais longo	<9min.
Escore de <i>DeMeester</i> *	<14,7

**Johnson & DeMeester (Johnson, L., et al., 1974)*

Os resultados obtidos foram comparados entre:

- Os exames dos pacientes portadores de manifestações respiratórias (asma brônquica, tosse crônica e rinosinusite crônica), com e sem sintomas digestivos de DRGE;
- Os exames dos pacientes portadores de manifestações respiratórias (asma brônquica e tosse crônica) com sintomas digestivos de DRGE e os exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas;
- Os exames dos pacientes portadores de manifestações respiratórias (asma brônquica e tosse crônica) sem sintomas digestivos de DRGE e os exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas.

Análise Estatística

A análise estatística do presente estudo foi realizada em duas fases. Na primeira, foi realizada a comparação entre os exames dos pacientes portadores de manifestações respiratórias (asma brônquica, tosse crônica e rinosinusite crônica) com e sem sintomas digestivos de DRGE. A estatística descritiva foi utilizada para observar o comportamento dos dados da esofagomanometria e pHmetria esofágica para os três grupos de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos de DRGE. Tais comportamentos foram também avaliados por testes de hipóteses. Foi realizada a análise de variância (ANOVA) com o objetivo de avaliar-se a existência de diferenças entre as médias das variáveis dos três grupos de manifestações respiratórias (asma, tosse crônica e rinosinusite crônica). Na segunda fase, foi realizada a comparação entre os exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma brônquica e tosse crônica) com sintomas digestivos de DRGE e os exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, bem como a comparação entre os exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma brônquica e tosse crônica) sem sintomas digestivos de DRGE e os exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas. Tais comparações foram realizadas através de testes de hipóteses e o α (alfa) utilizado foi de 0,05.

5. RESULTADOS

Entre fevereiro de 1995 e janeiro de 2001 (72 meses), foram realizadas 1336 esofagomanometrias e o mesmo número de pHmetrias esofágicas de 24 horas, sendo estudadas apenas 1080 esofagomanometrias e 1063 pHmetrias. Dentre as 1080 esofagomanometrias, 622 foram realizadas em pacientes portadores de manifestações respiratórias com ou sem sintomas digestivos de DRGE. Quatrocentos e cinquenta e oito exames foram executados em pacientes portadores de sintomas digestivos de DRGE apenas. Dentre as 622 esofagomanometrias de pacientes portadores de manifestações respiratórias e, de acordo com o sintoma que os referiu para o exame, 168 eram de asmáticos, 389 de pacientes com tosse crônica e 65 de portadores de rinosinusite crônica.

Neste mesmo período, foram analisadas 1063 pHmetrias esofágicas ambulatoriais de 24 horas, dentre as quais 613 foram realizadas em portadores de manifestações respiratórias, com ou sem sintomas digestivos de doença do refluxo gastroesofágico. Dentre estas 613 pHmetrias, 164 foram realizadas em asmáticos, 398 em portadores de tosse crônica e 51 em pacientes com rinosinusite crônica. Nos demais 450 pacientes referidos, o exame fora realizado por apresentarem apenas sintomas digestivos de DRGE.

A discrepância entre o número de esofagomanometrias e pHmetrias esofágicas realizadas resultou de problemas técnicos nos cateteres de pHmetria em alguns exames, os quais foram excluídos, bem como devido a realização de duas pHmetrias em um mesmo paciente solicitadas em períodos distintos para reavaliação após terapia anti-refluxo.

Na primeira fase da análise estatística, os exames dos pacientes portadores de asma brônquica e tosse crônica apresentaram um comportamento similar. Já os exames dos portadores de rinosinusite crônica apresentaram um comportamento

distinto dos demais. Os testes de hipóteses comprovaram tais comportamentos para todos os parâmetros da pHmetria e para o tônus do EEI na esofagomanometria, exceto no que concerne à extensão do EEI e o tônus do EES (ANEXOS 2, 3, 4 e 5). Entretanto, como os demais parâmetros descritos acima são os mais relevantes para o diagnóstico de RGE e demonstraram um comportamento distinto nos exames dos pacientes com rinosinusite, estes foram excluídos da segunda fase da análise estatística, permanecendo apenas os exames dos portadores de asma e tosse crônica. Os comportamentos dos exames dos três grupos de manifestações respiratórias são demonstrados nos (GRÁFICOS 4,5,6,7,8)

A idade dos pacientes variou entre 15 e 80 anos (média=47anos), ocorrendo uma predominância do sexo feminino em relação ao masculino (TABELA 3).

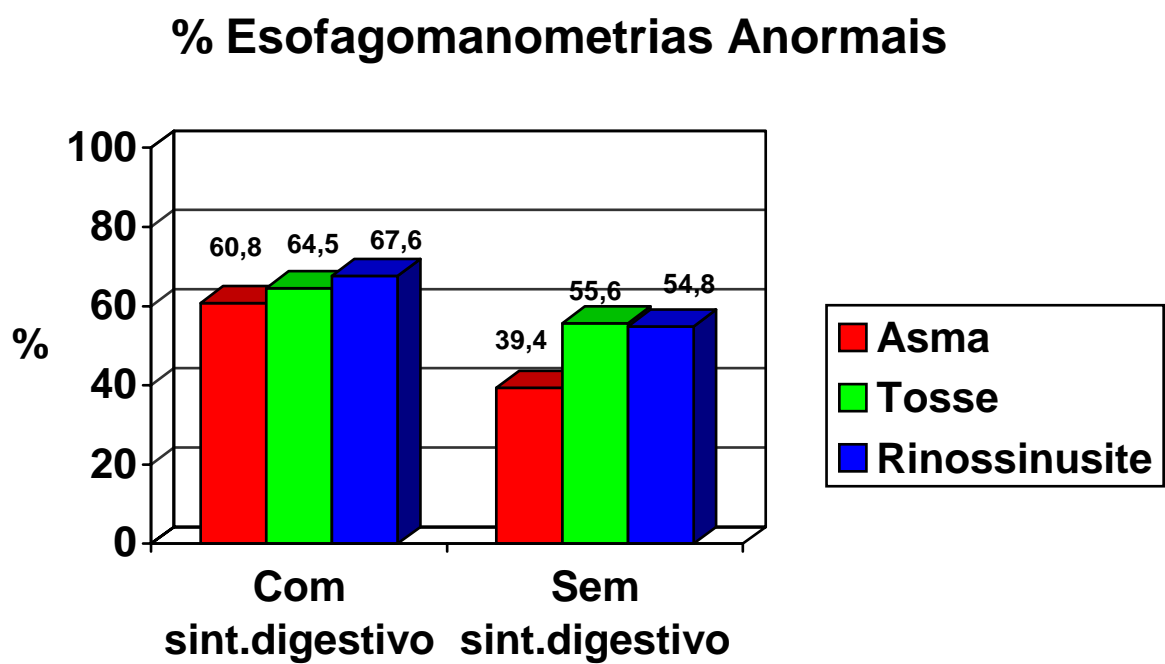
TABELA 3 - Prevalência do sexo dos pacientes com e sem manifestações respiratórias

Sexo	Manometrias (%)		pHmetrias (%)	
	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Manifestação Respiratória				
Feminino	69	59	70	59
Masculino	31	41	30	41

Esofagomanometria

Observou-se uma elevada prevalência de esofagomanometrais anormais nos 622 exames dos pacientes portadores de manifestações respiratórias, sobretudo naqueles que apresentavam sintomas digestivos da doença do refluxo gastroesofágico (GRÁFICO 1). Dentre estas 622 esofagomanometrias, 360 (57,8%) foram anormais, das quais 88 (52,3%) foram de asmáticos, 232 (59,6%)

GRÁFICO 1: Proporção de esofagomanometrias anormais em pacientes portadores de manifestações respiratórias.



foram de portadores de tosse crônica e 40 (61,5%) de pacientes que possuíam rinossinusite crônica. Das 458 esofagomanometrias realizadas em portadores de sintomas digestivos de DRGE apenas, 351 (76,6%) foram anormais.

Nas esofagomanometrias dos portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos de DRGE, não foram observadas diferenças significativas nas médias do tônus do EEI entre os três grupos ($15,8 \pm 5,8$ mmHg ; $p=0,07$).

Comparando-se as médias do tônus do EEI entre as manometrias dos portadores de manifestações respiratórias (asma, tosse e rinossinusite) com sintomas e sem sintomas digestivos de DRGE, observou-se que os exames dos asmáticos e dos portadores de tosse crônica com sintomas digestivos, apresentaram médias do tônus do EEI menores do que àquelas encontradas nos exames dos sem sintomas digestivos. Já os exames dos pacientes com rinossinusite crônica, de acordo com o teste de hipóteses, apresentaram um comportamento distinto dos demais, ou seja, não houve diferenças significativas entre as médias do tônus do EEI nos exames dos com sintomas e dos sem sintomas digestivos. Os exames dos asmáticos e dos portadores de tosse crônica apresentaram um comportamento similar. Entretanto nos exames dos pacientes com tosse, devido ao grande desvio-padrão encontrado, este comportamento semelhante ao dos exames dos portadores de asma ocorreu apenas com 90% de confiança ($p=0,1$) e não com 95% de confiança ($p<0,05$), como ocorrera nos exames dos portadores de asma brônquica. (ANEXOS 3 e 5)

A comparação entre a média dos exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) com sintomas digestivos de DRGE e a média dos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, foi realizada através de testes de hipóteses para o tônus do EEI. Somente os exames

dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, apresentaram média do tônus do EEI (13,3mmHg - valor anormal) menor do que o valor normal (14 a 40mmHg). Os exames dos portadores de manifestações respiratórias com sintomas digestivos de DRGE apresentaram média de 14,9mmHg, a qual estava dentro dos limites normais, porém superior ao valor encontrado nos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas (ANEXO 7).

A comparação entre a média dos exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) sem sintomas digestivos de DRGE e a média dos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, demonstrou que somente os exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, apresentaram média inferior ao valor normal do tônus do EEI. Os exames dos portadores de manifestações respiratórias sem sintomas digestivos de DRGE apresentaram média dentro dos limites normais, porém superior ao valor encontrado nos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas (16,3 \pm 5,5 mmHg versus 13,3 \pm 5,3 mmHg $p<0,05$) (ANEXO 9). As pressões de repouso (tônus) do EEI nos pacientes com manifestações respiratórias estão sumarizadas na TABELA 4.

Nas esofagomanometrias dos portadores de asma, tosse crônica e rinosinusite crônica não houveram diferenças significativas na extensão do EEI entre os três grupos (5,2 \pm 1,5cm; $p=0,61$).

Comparando-se as médias da extensão do EEI para os exames dos três grupos de manifestações respiratórias (asma, tosse e rinosinusite), observou-se que os exames dos asmáticos e dos pacientes com rinosinusite apresentaram comportamento similar, ou seja, não houve diferença significativa entre os exames dos com sintomas digestivos e dos sem estes sintomas. Já os exames dos pacientes com tosse crônica, apresentaram um comportamento distinto dos

demais, os exames dos com sintomas digestivos apresentaram uma extensão superior a encontrada naqueles sem sintomas digestivos. ($p < 0,05$) (ANEXOS 3 e 5).

TABELA 4 – Resultados dos parâmetros analisados nas esofagomanometrias nos pacientes portadores de manifestações respiratórias

Parâmetro	Tônus EEI (mmHg)		Extensão EEI (cm)		Tônus EES (mmHg)	
	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
Asma	14,2 \pm 5	17 \pm 5,2*	5 \pm 1,6	5,2 \pm 1,5**	89,8 \pm 33,5	92,3 \pm 49,8**
Tosse	15,3 \pm 5,6	16,1 \pm 5,5*	5,4 \pm 1,7	5,1 \pm 1,4**	94,3 \pm 42,8	90 \pm 37**
Rinossinusite	16,2 \pm 7,3	18,5 \pm 8*	5,2 \pm 1,3	5,3 \pm 1,6**	81,9 \pm 45,7	86,2 \pm 46,4**

* $p < 0,05$ (tônus EEI presença versus ausência sint. digestivo)

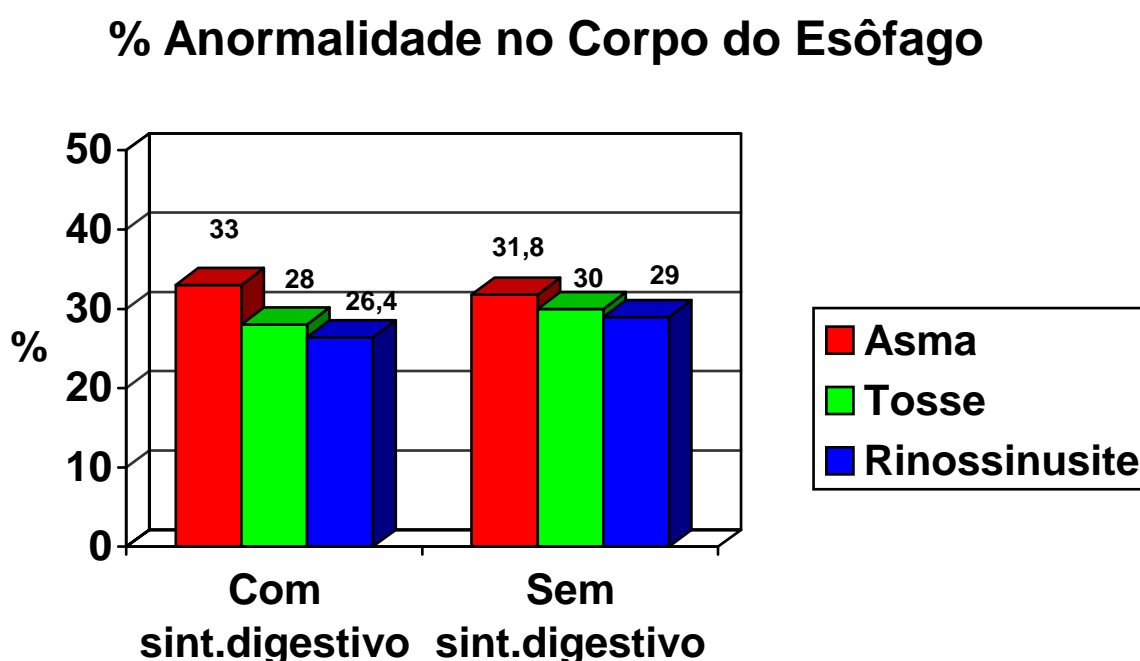
** $p > 0,05$ (ns)

Nos exames dos portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos, a média da extensão do EEI foi idêntica a encontrada nos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas (5,2 \pm 1,5cm; $p > 0,05$). (ANEXOS 7 e 9)

A anormalidade no corpo do esôfago foi encontrada em 186 (30%) esofagomanometrias dentre as 622 de portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos de doença do refluxo gastroesofágico. A prevalência de anormalidade no corpo do esôfago, foi superior nos exames dos asmáticos com e sem sintomas digestivos (55 casos, 32,7%), quando comparada a dos exames dos portadores de tosse crônica (113 casos, 29%) e rinossinusite crônica (18 casos, 27,7%) (GRÁFICO 2). Dentre as 458 esofagomanometrias de

pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, 195 (42,6%) apresentaram anormalidade no corpo do esôfago.

GRÁFICO 2: Proporção de anormalidade motora no corpo do esôfago nas esofagomanometrias realizadas em pacientes portadores de manifestações respiratórias



Nas esofagomanometrias dos portadores de manifestações respiratórias (asma, tosse e rinossinusite) com e sem sintomas digestivos de DRGE, não houve diferenças estatisticamente significativas nas médias do tônus do EES entre os três grupos estudados ($p=0,33$), as quais situaram-se dentro da normalidade (média do tônus $90,8 \pm 40,6$ mmHg). Estes resultados foram confirmados por testes de hipóteses. (ANEXOS 3 e 5)

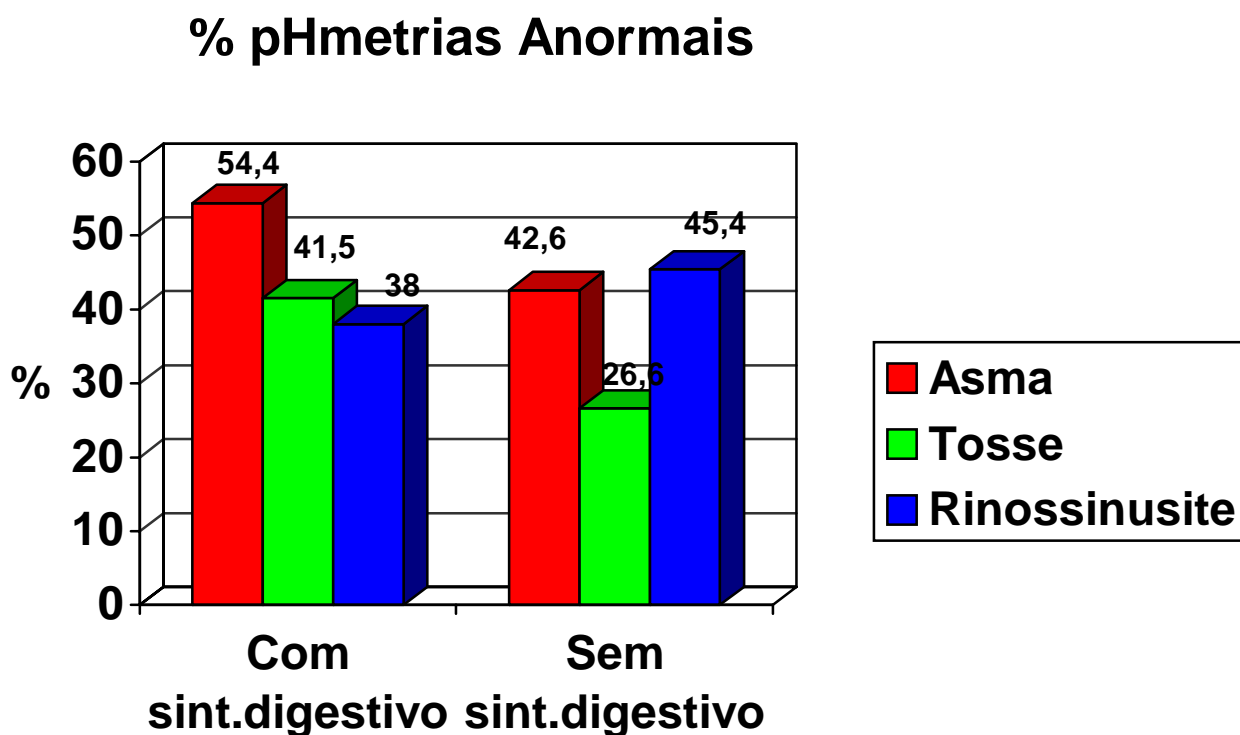
Na comparação entre os exames dos portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos de DRGE e os exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, também não foram observadas diferenças significativas nas médias do tônus do EES ($91,6 \pm 40$ mmHg versus $96,6 \pm 43,6$ mmHg; $p > 0,05$) (ANEXOS 7 e 9). Os valores do tônus do EES, nos exames dos portadores de manifestações respiratórias estão descritos na TABELA 4.

pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas

Nos exames dos pacientes portadores de manifestações respiratórias (asma, tosse e rinosinusite) foi encontrada uma elevada prevalência de pHmetrias anormais. Dentre as 613 pHmetrias dos pacientes com manifestações respiratórias, 238 (38,8%) foram anormais, das quais 82 (50%) foram de asmáticos, 135 (34%) foram de portadores de tosse crônica e 21 (41,1%) de pacientes que possuíam rinosinusite crônica, sendo os exames dos asmáticos os que apresentaram os percentuais de anormalidade mais elevados.

Os exames dos asmáticos e dos portadores de tosse crônica apresentaram um comportamento similar, ou seja, os exames dos portadores de sintomas digestivos de DRGE apresentaram uma prevalência de RGE patológico superior a dos exames dos pacientes sem sintomas digestivos. Nos exames dos portadores de rinosinusite crônica sem sintomas digestivos, o número de pHmetrias anormais foi superior se comparado a dos pacientes com sintomas digestivos, apresentando portanto um comportamento distinto dos demais. O GRÁFICO 3 demonstra a prevalência de pHmetrias anormais nos portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos associados. Dentre as 450 pHmetrias dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, 253 (56,2%) foram anormais.

GRÁFICO 3: Proporção de pHmetrias anormais em pacientes portadores de manifestações respiratórias



Nas pHmetrias dos pacientes portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos de DRGE, a média dos valores do escore de *DeMeester* foi anormal, observando-se diferença significativa entre os três grupos estudados ($18,3 \pm 23,2$; $p=0,007$).

Comparando-se as médias dos escores de *DeMeester* entre as pHmetrias dos portadores de manifestações respiratórias (asma, tosse e rinosinusite) com sintomas e sem sintomas digestivos de DRGE, observou-se que os exames dos asmáticos e dos portadores de tosse crônica com sintomas digestivos, apresentaram médias de escore superiores àquelas encontradas nos exames dos sem sintomas digestivos. Nos exames dos pacientes com rinosinusite crônica, de

acordo com os testes de hipóteses, observamos um comportamento distinto dos demais, ou seja, não foram observadas diferenças significativas entre as médias do escore de *DeMeester* nos exames dos que possuíam sintomas e naqueles sem sintomas digestivos, conforme demonstrado no GRÁFICO 4. Os exames dos asmáticos e dos portadores de tosse crônica apresentaram um comportamento similar. Entretanto nas pHmetrias dos pacientes com asma, devido ao elevado desvio-padrão encontrado, este comportamento semelhante ao das pHmetrias dos portadores de tosse ocorreu apenas com 90% de confiança ($p=0,1$) e não com 95% de confiança ($p<0,05$) como o que foi observado nos exames dos portadores de tosse crônica (ANEXOS 2 e 4).

A comparação entre a média das pHmetrias dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) com sintomas digestivos de DRGE e a média das pHmetrias dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, foi realizada através de testes de hipóteses para o escore de *DeMeester*. Ambos os grupos apresentaram exames com médias superiores ao valor normal do escore (21,8 e 26,3, respectivamente; valor normal <14.7). Os exames dos portadores de manifestações respiratórias com sintomas digestivos de DRGE, apresentaram média inferior a encontrada nos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas (21,8 versus 26,3, $p<0,05$) (ANEXO 6).

A comparação das médias dos escores entre os exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) sem sintomas digestivos de DRGE e os exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, demonstrou que somente os exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, apresentaram média superior ao valor normal do escore de *DeMeester*. Os exames dos portadores de manifestações respiratórias sem sintomas digestivos de DRGE apresentaram média igual ao valor normal e inferior

a encontrada nos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas ($14,7 \pm 17,2$ versus $26,3 \pm 29$ $p < 0,05$) (ANEXO 8) Este e os demais parâmetros da pHmetria esofágica de 24 horas para os portadores de manifestações respiratórias, são demonstrados na TABELA 5.

Gráfico 4 - Comparação entre as médias dos escores de *DeMeester* nos exames dos pacientes com manifestações respiratórias

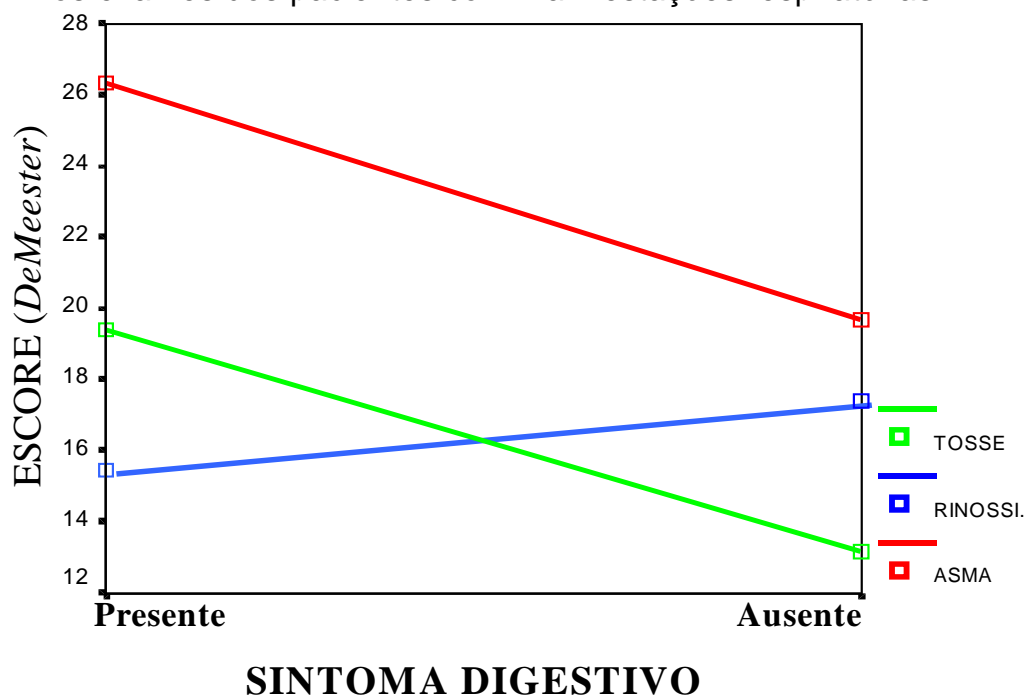


Tabela 5 – Resultados dos parâmetros analisados nas pHmetrias esofágicas de 24 horas nos pacientes portadores de manifestações respiratórias

Parâmetro	Escore DeMeester		% T. total		% T. ortostatismo		%T.posição supina		Nº de episódios	
	<i>presente</i>	<i>ausente</i>	<i>presente</i>	<i>ausente</i>	<i>presente</i>	<i>ausente</i>	<i>presente</i>	<i>ausente</i>	<i>presente</i>	<i>ausente</i>
Asma	26,3±35,2	19,7±21,6**	6,5±9,3	4,4±4,9**	6,8±7,7	4,4±3,9*	5,7±14,3	4,4±9,7**	103±82	79,9±81,4*
Tosse	19,4±23,2	13,1±15,4**	4,8±6,8	3,1±3,8**	5,4±7,1	3,7±4,8*	4,3±9,8	2,3±5,6**	74,4±54,5	55,2±47*
Rinossinusite	15,4±11,1	17,4±15,5**	4±3,7	4,2±4,2**	5,6±5,5	5,2±6,7*	1,2±2,1	2,5±4,3**	71,5±43	72,6±58,7*

* $p < 0,05$ (presença versus ausência sint.digestivo)

** $p > 0,05$ (ns)

Nas pHmetrias dos portadores de manifestações respiratórias, ocorreram diferenças significativas no percentual do tempo total do estudo com pH abaixo de 4 entre os asmáticos, os portadores de tosse e os pacientes com rinossinusite crônica ($4,4 \pm 6,2\%$; $p=0,03$).

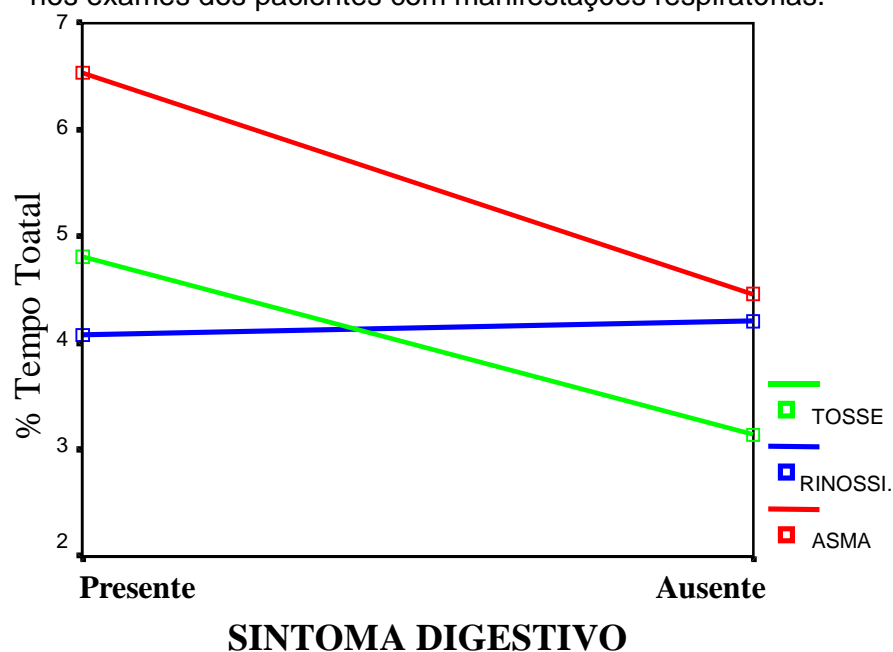
Comparando-se as médias do percentual do tempo total entre os exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma, tosse crônica e rinossinusite) com sintomas e sem sintomas digestivos de DRGE, observou-se que os exames dos asmáticos e dos portadores de tosse crônica com sintomas digestivos, apresentaram médias superiores àquelas encontradas nos exames dos sem sintomas digestivos ($p<0,05$), ou seja, um comportamento similar de ambos os grupos. Através dos testes de hipóteses, os exames dos pacientes com rinossinusite crônica, apresentaram um comportamento díspare, quando comparados aos demais, sendo portanto semelhante ao que ocorreu para o escore de *DeMeester*, nestes pacientes. (GRÁFICO 5) (ANEXOS 2 e 4)

A comparação entre a média dos exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) com sintomas digestivos de DRGE e a média dos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, foi realizada através de testes de hipóteses para o percentual do tempo total do estudo com $\text{pH}<4$. Ambos os grupos apresentaram exames com médias superiores (5,4% e 6,4%, respectivamente) ao valor normal do percentual do tempo total (<4%), entretanto não houve diferença significativa entre eles (ANEXO 6).

A comparação entre a média dos exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) sem sintomas digestivos de DRGE e a média dos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, demonstrou que somente os exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas,

apresentaram média superior ao valor normal do percentual do tempo total. Os exames dos portadores de manifestações respiratórias sem sintomas digestivos de DRGE apresentaram média inferior ao valor normal e a encontrada nos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas ($3,4\% \pm 4,1\%$ versus $6,4\% \pm 7,3\%$ $p < 0,05$). (ANEXO 8)

Gráfico 5 - Comparação entre as médias do percentual do tempo total nos exames dos pacientes com manifestações respiratórias.



Nas pHmetrias dos pacientes com asma, tosse e rinossinusite crônica não ocorreram diferenças significativas nas médias do percentual do tempo em ortostatismo com pH inferior a 4 ($5 \pm 6,3\%$; $p = 0,15$).

Comparando-se as médias do percentual do tempo em ortostatismo entre os exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma, tosse crônica e rinossinusite) com sintomas e sem sintomas digestivos, observou-se que os

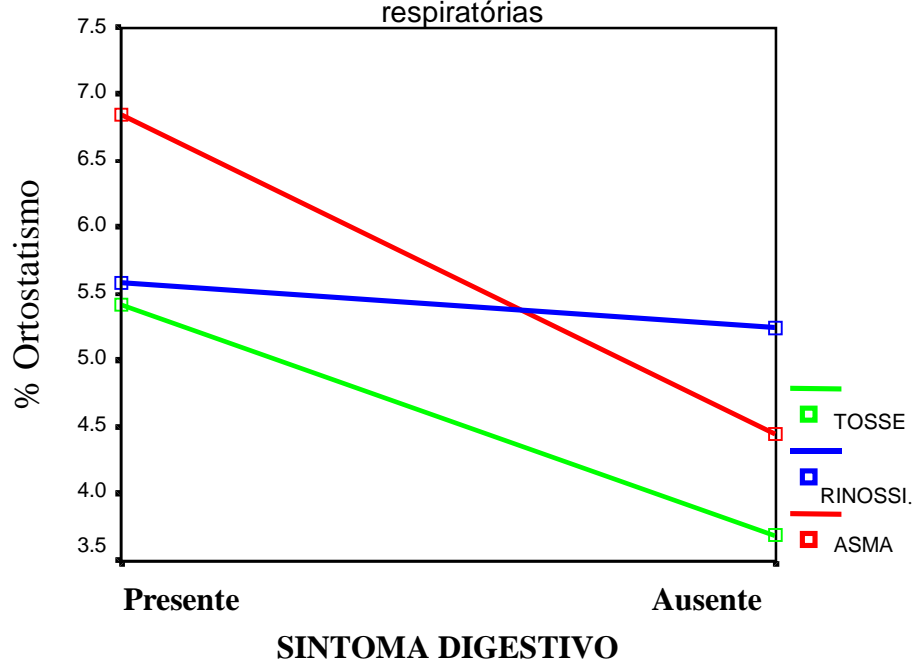
exames dos asmáticos e dos portadores de tosse crônica com sintomas digestivos apresentaram médias superiores as encontradas naqueles sem sintomas digestivos ($p < 0,05$), ou seja, um comportamento semelhante em ambos os grupos. Os exames dos pacientes com rinosinusite crônica apresentaram um comportamento distinto dos demais, o qual foi similar ao encontrado para os outros parâmetros da pHmetria já analisados (score e percentual do tempo total) (GRÁFICO 6) (ANEXOS 2 e 4)

A comparação entre a média do percentual do tempo em ortostatismo nos exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) com sintomas digestivos de DRGE e a média dos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, demonstrou que somente os exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, apresentaram valores médios anormais (6,6%). Os exames dos portadores de manifestações respiratórias com sintomas digestivos de DRGE apresentaram média de 5,9% para este percentual. Contudo, devido ao elevado desvio-padrão encontrado nos exames destes pacientes, a referida média não foi significativamente diferente do valor normal (<6%), bem como não apresentou diferença significativa quando comparada àquela encontrada nos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas. ($5,9\% \pm 7,3\%$ versus $6,6\% \pm 6,6\%$, $p > 0,05$) (ANEXO 6).

A comparação entre a média do percentual do tempo em ortostatismo nos exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) sem sintomas digestivos de DRGE e a média dos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, revelou que somente os exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, apresentaram média maior do que o valor normal do percentual do tempo em ortostatismo. Os exames dos portadores de manifestações respiratórias sem sintomas digestivos de DRGE apresentaram

média inferior ao valor normal e a encontrada nos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas ($3,8\% \pm 4,6\%$ versus $6,6\% \pm 6,6\%$ $p < 0,05$) (ANEXO 8).

Gráfico 6 - Comparação entre as médias do percentual do tempo em ortostatismo nos exames dos pacientes com manifestações respiratórias



Entre as pHmetrias dos três grupos de pacientes com manifestações respiratórias, não foram observadas diferenças significativas no percentual do tempo em posição supina com pH inferior a 4 ($3,7 \pm 9,3\%$; $p = 0,055$).

Comparando-se as médias do percentual do tempo em posição supina entre os exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma, tosse e rinosinusite) com sintomas e sem sintomas digestivos de DRGE, observou-se que os exames dos asmáticos e dos portadores de tosse crônica com sintomas digestivos apresentaram médias superiores àquelas encontradas nos exames dos

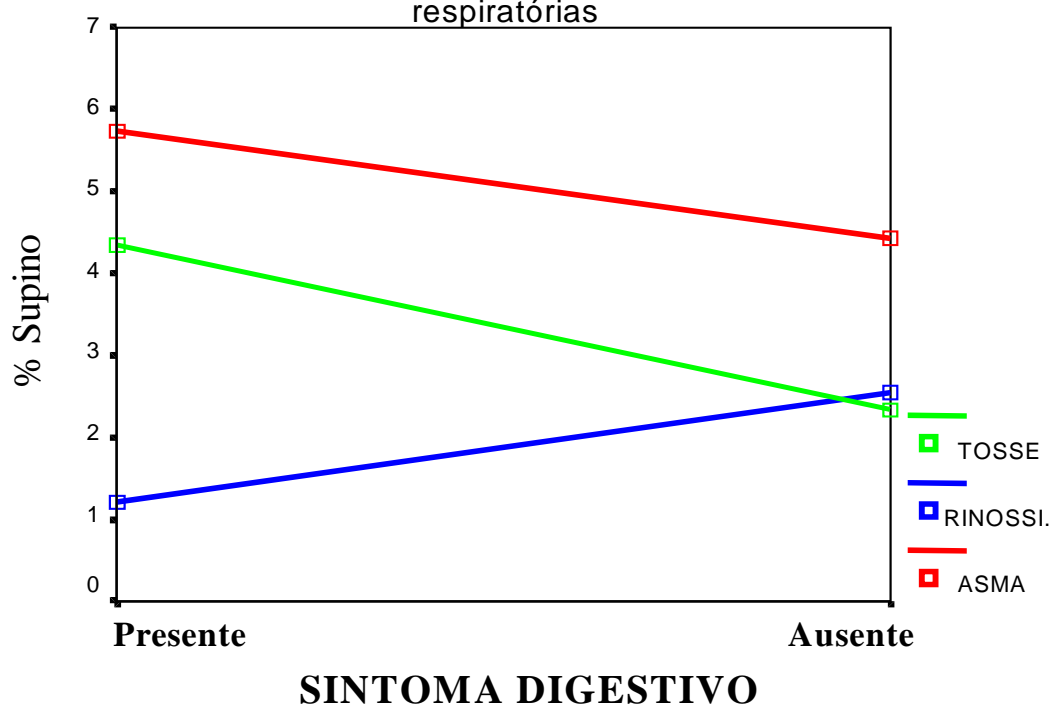
pacientes sem sintomas digestivos. Entretanto os exames dos pacientes com rinossinusite crônica apresentaram um comportamento distinto dos demais, não tendo sido observadas diferenças significativas entre as médias do percentual do tempo em posição supina dentre os exames dos com e dos sem sintomas digestivos, conforme demonstrado no GRÁFICO 7. Os exames dos asmáticos e dos portadores de tosse crônica apresentaram um comportamento similar. Entretanto nos exames dos pacientes asmáticos, devido ao elevado desvio-padrão encontrado, este comportamento semelhante ao dos exames dos portadores de tosse ocorreu apenas com 75% de confiança ($p=0,25$) e não com 95% de confiança ($p<0,05$) como ocorrera nos exames dos portadores de tosse crônica (ANEXOS 2 e 4).

A comparação entre a média dos exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) com sintomas digestivos de DRGE e a média dos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, foi realizada através de testes de hipóteses para o percentual do tempo em posição supina. Ambos os grupos apresentaram exames com médias superiores (4,8% e 5,9% valores anormais, respectivamente) ao valor normal do referido percentual (<1,5%), entretanto não houve diferença significativa entre as médias dos exames dos dois grupos (4,8%±11,6% versus 5,9%±11,2%, $p>0,05$) (ANEXO 6).

A comparação entre a média dos exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) sem sintomas digestivos de DRGE e a média dos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, demonstrou que ambos os grupos apresentaram exames com médias superiores ao valor normal do percentual do tempo em posição supina (2,8% e 5,9%, respectivamente). Os exames dos portadores de manifestações respiratórias sem sintomas digestivos de DRGE apresentaram média inferior a encontrada nos

exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas ($2,8\% \pm 6,8\%$ versus $5,9\% \pm 11,2\%$, $p < 0,05$) (ANEXO 8).

Gráfico 7 – Comparação entre as médias do percentual do tempo em posição supina nos exames dos pacientes com manifestações respiratórias



Nas pHmetrias dos pacientes portadores de manifestações respiratórias, ocorreram diferenças significativas no # de episódios de RGE ($73,2 \pm 62,5$; $p = 0,0001$), entre os exames dos asmáticos, dos portadores de tosse crônica e dos que possuíam rinossinusite crônica.

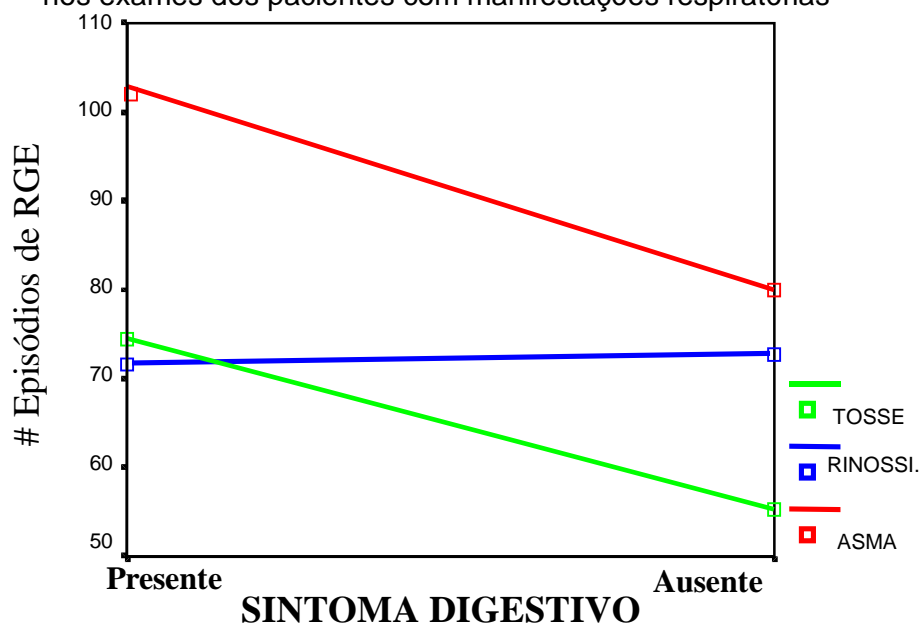
Comparando-se as médias do # de episódios de RGE entre os exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma, tosse crônica e rinossinusite) com sintomas e sem sintomas digestivos de DRGE, observou-se que os exames dos asmáticos e dos portadores de tosse crônica com sintomas digestivos, apresentaram médias superiores àquelas encontradas nos exames dos pacientes

sem sintomas digestivos ($p < 0,05$), indicando um comportamento similar em ambos os grupos. Já os exames dos pacientes com rinosinusite crônica apresentaram um comportamento distinto dos demais, ou seja, não houve diferença significativa entre as médias do # de episódios de RGE nos exames dos com sintomas e nos dos sem sintomas digestivos, conforme demonstrado no GRÁFICO 8 (ANEXOS 2 e 4).

A comparação entre a média dos exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) com sintomas digestivos de DRGE e a média dos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas, foi realizada através de testes de hipóteses para o # de episódios de refluxo. Ambos os grupos apresentaram exames com médias superiores (84,3 e 99,2, respectivamente) ao valor normal do parâmetro (<50). Os exames dos portadores de manifestações respiratórias com sintomas digestivos de DRGE apresentaram média inferior a encontrada nos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas (84,3±66,6 versus 99,2±78,4, $p < 0,05$) (ANEXO 6).

Foi realizada a comparação entre a média dos exames dos portadores de manifestações respiratórias (asma e tosse crônica) sem sintomas digestivos de DRGE e a média dos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas. Ambos os grupos apresentaram exames com médias superiores ao valor normal do # de episódios de refluxo (60,9 e 99,2, respectivamente). Os exames dos portadores de manifestações respiratórias sem sintomas digestivos de DRGE apresentaram média inferior a encontrada nos exames dos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas (60,9±57,6 versus 99,2±78,4, $p < 0,05$) (ANEXO 8).

Gráfico 8 - Comparação entre as médias do # de Episódios de RGE nos exames dos pacientes com manifestações respiratórias



Em todos os 5 parâmetros da pHmetria analisados, os exames dos portadores de asma brônquica, apresentaram índices mais elevados do que os encontrados nos exames dos pacientes com tosse crônica. (GRÁFICOS 4,5,6,7 e 8)

Apesar do score de *DeMeester* se tratar de um valor absoluto que já havia previamente sofrido tratamento estatístico, optamos por submetê-lo aos testes aplicados na análise estatística do nosso estudo, juntamente com os outros parâmetros da pHmetria esofágica, com o objetivo de homogeneizar os resultados.

6. DISCUSSÃO

A interação entre manifestações respiratórias e doença do refluxo gastroesofágico tem se tornado motivo de interesse crescente no meio científico, uma vez que esta associação amplia o espectro clínico tanto das manifestações respiratórias quanto da própria doença do refluxo gastroesofágico. O foco do presente estudo centrou-se no estabelecimento do perfil da esofagomanometria e da pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas, bem como na determinação da prevalência de RGE patológico à pHmetria esofágica em dois grupos distintos de pacientes. Apesar da grande variedade de estudos que versam sobre o binômio manifestações respiratórias-refluxo gastroesofágico e da reconhecida utilidade da avaliação funcional esofagiana no esclarecimento destas entidades, poucos relatos da literatura concentram-se nos achados específicos destes exames na vigência de manifestações respiratórias.

Nosso interesse na avaliação funcional esofagiana em pacientes portadores de manifestações respiratórias, adveio da localização estratégica do Laboratório de Função Esofagiana em um Hospital (Pavilhão Pereira Filho-Santa Casa de Porto Alegre) dedicado integralmente ao diagnóstico e tratamento das doenças pulmonares. Esta característica findou por gerar um referencial diferente dos habitualmente encontrados em serviços de função esofagiana, os quais estão usualmente vinculados a serviços de gastroenterologia. Ao contrário destes, o Laboratório de Função Esofagiana do Pavilhão Pereira Filho recebe um contingente significativo de pacientes referidos para estudo funcional esofágico à partir da investigação sistemática de RGE em pacientes com doenças e/ou manifestações respiratórias.

Por razões metodológicas, optamos pela utilização da pHmetria com 1 eletrodo distal em todos os pacientes do estudo, uma vez que isto facilitaria

sobremaneira a análise estatística dos dados, permitindo seu tratamento e avaliação uniformes em todos os pacientes estudados. Ademais a avaliação dos dados captados pelo eletrodo distal também tem sido a preferência de outros estudos. Gastal et al (Gastal, O., et al., 1994) estudaram portadores de sintomas respiratórios e dor torácica através de pHmetria com dois eletrodos (distal e proximal) e observaram que a exposição ácida no eletrodo distal foi significativamente maior do que a obtida no eletrodo proximal, concluindo que o refluxo proximal não deveria ser considerado como fator etiológico específico da asma ou da tosse crônica. Wo et al (Wo, J., et al., 1997) analisaram a utilidade da pHmetria com 2 eletrodos em pacientes com sintomas típicos e atípicos da doença do refluxo gastroesofágico. Observaram que a presença de refluxo proximal não se correlacionava com a severidade dos sintomas dos pacientes, e sim com a presença de refluxo distal. Concluíram assim que a realização rotineira de pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas com eletrodo proximal seria de valor limitado nestas situações.

As alterações esofagomanométricas mais freqüentemente encontradas em pacientes portadores de manifestações respiratórias e em pacientes com sintomas digestivos tem sido descritas na literatura. Harding et al (Harding, S., et al., 1999) realizaram um estudo em pacientes asmáticos com e sem sintomas digestivos de DRGE, e detectaram como anormalidade manométrica mais comum a hipotonia do EEI, a qual estava presente em 47% dos asmáticos com sintomas digestivos de DRGE e em 50% daqueles que não possuíam sintomas digestivos. Nossa amostra difere destes achados, uma vez que demonstramos que a média do tônus do EEI permaneceu dentro dos limites de normalidade (15,8mmHg), para os exames dos três grupos de pacientes com manifestações respiratórias. Os exames dos asmáticos revelaram uma média de 15,3mmHg, sendo superior nos exames dos

asmáticos sem sintomas digestivos de DRGE (17mmHg), quando comparada a daqueles com estes sintomas (14,2mmHg). Patti et al (Patti, M., et al., 2001) estudaram com esofagomanometria e pHmetria de 24 horas, 822 pacientes com diagnóstico clínico de DRGE sem manifestações respiratórias associadas. Observaram que nos que apresentavam RGE patológico à pHmetria, os achados de hipotonia do EEI e peristalse anormal no corpo do esôfago foram as alterações manométricas mais freqüentes. Em nosso estudo observamos alterações manométricas similares às descritas por Patti et al nos exames dos pacientes portadores de sintomas digestivos de DRGE apenas. Nestes, a média do tônus do EEI encontrada foi de 13,3mmHg e 42,6% dos exames destes pacientes apresentaram peristalse anormal.

Fouad et al (Fouad, Y., et al., 1999) realizaram um estudo controlado com pacientes portadores de DRGE associada a asma, tosse crônica e laringite, tendo como grupo controle pacientes com pirose sem manifestações respiratórias. Os autores detectaram como alteração manométrica mais comum em todos os grupos estudados a motilidade esofágica não eficaz, a qual foi encontrada em 53% dos asmáticos, em 41% dos portadores de tosse crônica, em 31% dos pacientes com laringite e em 19% dos que apresentavam apenas pirose. O nosso estudo não objetivou a análise dos diversos tipos de anormalidades encontradas no corpo do esôfago e sim avaliar a presença ou ausência de disfunção motora no corpo do esôfago. Nos exames dos pacientes portadores de manifestações respiratórias de nosso estudo, observamos que a alteração manométrica mais freqüente foi a disfunção motora do corpo do esôfago. Esta alteração foi detectada em 32,7% dos exames dos asmáticos, em 29% dos exames dos portadores de tosse crônica e em 27,7% dos exames dos pacientes com rinosinusite crônica. Nos exames dos portadores de sintomas digestivos de DRGE apenas, a disfunção motora foi

encontrada em 42,6% dos pacientes, bem como a presença de hipotonia do EEI. Nos exames destes pacientes, nós obtivemos portanto, um valor superior àquele detectado pelos referidos autores. Acreditamos que isto tenha ocorrido pelo fato de que avaliamos apenas a presença ou ausência de disfunção motora no corpo do esôfago, como descrito acima. Knight et al (Knight, R., et al., 2000) estudando portadores de sintomas decorrentes de refluxo faringolaríngeo com esofagomanometria (rouquidão, tosse crônica, globo faríngeo e laringoespasma), detectaram como alteração manométrica mais comum, a motilidade esofágica não eficaz. Hinder et al (Hinder, R., et al., 2000) também descreveram a motilidade esofágica não eficaz, como a alteração manométrica mais freqüente em pacientes com manifestações respiratórias da doença do refluxo gastroesofágico. Os resultados que obtivemos, aproximam-se dos encontrados nestes estudos, uma vez que detectamos a disfunção motora do corpo do esôfago como a alteração manométrica predominante nos exames dos pacientes com manifestações respiratórias.

No que tange às alterações da pHmetria esofágica, Sontag et al (Sontag, S., et al., 1990), estudando pacientes asmáticos com pHmetria, descreveram uma clara predominância de refluxo em posição supina (refluxo noturno e com o decúbito) neste grupo de pacientes. Nosso estudo corroborou tal achado, pois os exames dos pacientes asmáticos com e sem sintomas digestivos de DRGE também demonstraram o refluxo em posição supina como mais freqüente. Harding et al (Harding, S., et al., 1999) realizaram um estudo com portadores de asma com e sem sintomas digestivos de DRGE e detectaram que os percentuais do tempo total com $\text{pH} < 4$ e do tempo em ortostatismo com $\text{pH} < 4$ haviam sido superiores nos que apresentavam sintomas digestivos, quando comparados àqueles sem sintomas digestivos. Nosso estudo apresentou resultados semelhantes para os

dois parâmetros descritos pelos autores, ou seja, ambos os percentuais foram superiores nos exames dos asmáticos com sintomas digestivos de DRGE, quando comparados àqueles dos sem sintomas digestivos.

Vaezi et al (Vaezi, M., et al., 1997) estudando portadores de tosse crônica com pHmetria esofágica com dois eletrodos, detectaram refluxo esofágico distal tanto em ortostatismo quanto em posição supina e refluxo proximal apenas em ortostatismo. No nosso estudo, utilizando apenas eletrodo distal, detectamos apenas o refluxo em posição supina. Tais diferenças podem ser atribuídas às características da população estudada, mormente no que tange aos hábitos dietéticos e biotipo dos pacientes estudados.

Vários estudos descreveram o refluxo em ortostatismo como o mais freqüentemente encontrado em pacientes portadores de manifestações otorrinolaringológicas, como por exemplo em pacientes com rinosinusite crônica (Koufman, J., 1991) (Wiener, G., et al., 1989) (Ulualp, S., et al., 1999). Nossa análise dos cinco parâmetros da pHmetria (Escore de *DeMeester*, percentual do Tempo Total, percentual do Tempo em Ortostatismo, percentual do Tempo em Posição Supina e # de Episódios de RGE) demonstrou que os exames dos pacientes com rinosinusite crônica apresentaram um comportamento distinto dos demais (asma e tosse crônica), ou seja, não foram encontradas diferenças significativas entre os exames dos portadores de rinosinusite crônica com e sem sintomas digestivos de DRGE. Por razões de cunho estatístico, optamos por excluí-los da segunda fase da análise, uma vez que os testes de hipóteses demonstraram que estas diferenças de comportamento findaram por tornar os portadores de rinosinusite num grupo à parte dos demais estudados. Embora as razões para tais diferenças não estejam totalmente esclarecidas, alguns fatores merecem consideração:

-A característica multifatorial e a típica cronicidade das rinosinusites as torna um grupo heterogêneo de pacientes para estudo;

-A desproporção numérica dos pacientes com rinosinusites em relação ao universo amostral dos pacientes com manifestações respiratórias (8,3% do total) pode ter contribuído para a ausência de diferenças nos achados das pHmetrias;

-A utilização de cateter de pHmetria com apenas um eletrodo distal pode não ser adequada nesta situação uma vez que, segundo Sataloff et al (Sataloff, R., et al., 1999), até 30% destes pacientes podem apresentar exposição ácida normal no esôfago distal e frequência elevada de refluxo ácido no esôfago proximal e faringe. Ademais, o efeito direto do material ácido na mucosa da faringe e laringe, detectado pelo eletrodo proximal faríngeo, tem sido descrito como mecanismo etiopatogênico relevante nestes pacientes (Ulualp, S., et al., 1988) (Ravich, W., 1994) (Toohill, R., et al., 1997). Portanto é possível que os portadores de rinosinusite crônica com sintomas digestivos de DRGE em nosso estudo estivessem incluídos neste percentual;

Diversos autores descreveram a prevalência de RGE patológico em pacientes portadores de manifestações respiratórias (Mays, E., 1976) (Perrin-Foyalle, M., et al., 1980) (Sontag, S., et al., 1992) (Field, S., et al., 1996) (Irwin, R., et al., 1981) (Irwin, R., et al., 2000), bem como em portadores de sintomas digestivos de DRGE, sem manifestações respiratórias (Knol, E., et al., 1995) (Henry, J., et al., 2001). Sontag (Sontag, S., 1997) descreveu que a prevalência de RGE patológico em asmáticos pode variar entre 33% a 90% nos adultos e entre 47% a 64% nas crianças. Richter (Richter, J., 1997) descreveu que 50% a 80% dos asmáticos, poderiam apresentar RGE patológico. Nosso estudo está de acordo com estes autores, uma vez que a prevalência de RGE em asmáticos com e sem sintomas digestivos de DRGE foi de 50%. A prevalência de “refluxo

silencioso” nos asmáticos tem sido descrita por alguns autores. Kjellen (Kjellen, G., 1982) descreveu 25% a 30% de “refluxo silencioso” em asmáticos. Kiljander et al. (Kiljander, T., et al., 1999) encontraram 35% de RGE em asmáticos sem sintomas digestivos de DRGE. Outro estudo recente executado por Harding et al (Harding, S., et al., 2000), detectou 62% de “refluxo silencioso” nos asmáticos. Dentre os 164 asmáticos do nosso estudo que realizaram pHmetria esofágica, 61 deles não apresentavam sintomas digestivos de DRGE e, destes, 26 (42,6%) apresentaram RGE patológico à pHmetria (“refluxo silencioso”). Esta constatação possui implicações tanto prognósticas quanto terapêuticas. Ao constatarmos que 4 em cada 10 pacientes asmáticos sem sintomas digestivos possuem RGE patológico à pHmetria esofágica de 24 horas, o papel do RGE na evolução e controle da asma passa de uma simples coincidência a um fato concreto. Em nossa amostra tornou-se claro que a identificação e o manejo do RGE nestes pacientes poderá ter impacto significativo tanto no controle clínico quanto, eventualmente, na evolução da asma. Estes dados suportam a necessidade de estudos futuros sobre o papel da ablação ácida e administração de agentes pró-cinéticos neste grupo de pacientes.

A prevalência de RGE patológico nos portadores de tosse crônica é usualmente elevada, embora varie entre os autores. Irwin et al. (Irwin, R., et al., 1990) detectaram uma prevalência de RGE de 21%, em pacientes portadores de tosse crônica, através de pHmetria esofágica. Já Vaezi et al. (Vaezi, M., et al., 1997) encontraram 40% e Palombini et al (Palombini, B., et al., 1999) descreveram 41% de RGE em pacientes portadores de tosse crônica. Dentre os 398 exames dos pacientes portadores de tosse crônica com e sem sintomas digestivos de DRGE em nosso estudo, 135 (34%) apresentaram RGE à pHmetria. Irwin et al. (Irwin, R., et al., 2000) descreveram que até 75% dos portadores de tosse crônica

sem sintomas digestivos, podem apresentar pHmetria esofágica anormal. Nós encontramos 54 exames de pacientes (26,6%) com pHmetria esofágica anormal, dentre os 203 exames de portadores de tosse crônica sem sintomas digestivos de doença do refluxo gastroesofágico. A discrepância entre os dados de nosso estudo e os do autor supracitado refletem a variabilidade inerente às características das populações estudadas.

Ulualp et al (Ulualp, S., et al., 1999) encontraram 64% de RGE patológico à pHmetria esofágica em pacientes portadores de rinosinusite crônica. DiBaise et al (Dibaise, J., et al., 1998) avaliando pacientes com rinosinusite crônica através de pHmetria esofágica para diagnóstico de RGE, detectaram 78% de RGE nestes pacientes. Nossa amostra revelou apenas 41,1% de RGE patológico em pacientes com rinosinusite crônica. Como já discutimos anteriormente, este achado decorreu provavelmente da não utilização de pHmetria com 2 eletrodos. Sendo assim, acreditamos que estes pacientes, sempre que possível, devam ser avaliados com pHmetria esofágica com dois eletrodos.

Pelo exposto acima, apesar dos resultados relevantes que obtivemos, sobretudo para os pacientes portadores de asma e tosse crônica, acreditamos que por se tratar de um estudo retrospectivo, nosso trabalho apresenta algumas limitações, como por exemplo, a não utilização de pHmetria esofágica com 2 eletrodos para os pacientes com rinosinusite crônica. Devido a este fato, não conseguimos estabelecer um perfil característico da esofagomanometria e pHmetria para estes pacientes.

Não obstante, nos portadores de asma e tosse crônica, a análise do perfil traçado pela avaliação funcional esofagiana sugere a presença de uma diferença entre este e o encontrado nos pacientes com sintomas digestivos de DRGE apenas. Isto pode apontar para um comportamento diferente do RGE encontrado

entre os pacientes com manifestações respiratórias e aqueles portadores de DRGE referidos usualmente pelo gastroenterologista. Estudos futuros utilizando exames morfológicos e funcionais far-se-ão necessários para esclarecer tais aspectos.

A partir destes resultados, acreditamos que para estes pacientes a utilização da pHmetria esofágica com apenas um eletrodo (distal), seja satisfatória para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico patológico nestas populações. Quanto aos pacientes com rinosinusite crônica, ao nosso ver torna-se praticamente imprescindível a realização de pHmetria esofágica com 2 eletrodos para uma correlação entre a detecção de refluxo gastroesofágico e a presença desta manifestação respiratória.

7. CONCLUSÕES

A avaliação de todas as esofagomanometrias e pHmetrias esofágicas do nosso estudo, permitiu as seguintes conclusões:

- O perfil da esofagomanometria nos pacientes com manifestações respiratórias caracterizou-se pelo achado freqüente de dismotilidade no corpo do esôfago sem hipotonia do esfíncter esofágico inferior. A pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas neste grupo de pacientes, demonstrou um predomínio de refluxo patológico em posição supina (decúbito e refluxo noturno), sobretudo em pacientes com manifestações respiratórias e sintomas digestivos de doença do refluxo gastroesofágico.
- No que tange às manifestações respiratórias avaliadas, os portadores de asma apresentaram refluxo gastroesofágico mais severo do que os portadores de tosse crônica, uma vez que todos os parâmetros avaliados pela pHmetria de 24 horas revelaram índices mais elevados nos portadores de asma brônquica. O perfil da esofagomanometria dos pacientes asmáticos caracterizou-se também pela dismotilidade freqüente do corpo do esôfago (32,7% dos casos), porém com tônus do esfíncter esofágico inferior menor nos portadores de sintomas digestivos de doença do refluxo gastroesofágico, embora situado dentro da faixa da normalidade. 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.
- Dentre os pacientes com manifestações respiratórias, os portadores de rinossinusite crônica apresentaram um comportamento díspare em relação aos demais, como demonstrado nos resultados, não permitindo assim

traçar um perfil da esofagomanometria e pHmetria esofágica para estes pacientes.

- O perfil da esofagomanometria nos pacientes com sintomas digestivos de doença do refluxo gastroesofágico sem manifestações respiratórias, caracterizou-se por freqüente dismotilidade no corpo do esôfago associada a hipotonia do esfíncter esofágico inferior. A pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas neste grupo de pacientes, demonstrou refluxo patológico em posições ortostática e supina (refluxo combinado), bem como refluxo gastroesofágico mais severo, quando comparado àquele dos portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos de doença do refluxo gastroesofágico, uma vez que apresentou escore de *DeMeester* e número de episódios de refluxo gastroesofágico mais elevados.
- A prevalência de refluxo gastroesofágico patológico à pHmetria de 24 horas nos portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos de doença do refluxo gastroesofágico foi elevada (38,8%), tendo sido superior nos asmáticos (50%). Esta elevada prevalência de pHmetrias anormais nos portadores de manifestações respiratórias, mormente nos que não possuem sintomas digestivos de doença do refluxo gastroesofágico, aponta para a possibilidade de "refluxo gastroesofágico silencioso" como coadjuvante das manifestações respiratórias. A prevalência de refluxo gastroesofágico patológico à pHmetria em pacientes com sintomas digestivos de doença do refluxo gastroesofágico sem manifestações respiratórias referidos para exame foi elevada (56,2%), situando-se dentro do descrito pela literatura.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Araújo, E. *Rinossinusite*. In Palombini BC P.N., Araújo E, Godoy DV, ed. *Doenças das Vias Aéreas Uma Visão Clínica Integradora (Viaerologia)*. Porto Alegre: Revinter, 2001. pp. 228-238.
- 2) Ayres, J.;Milles, J. Oesophageal reflux and asthma. *Eur Respir J* ; 9:1073-1078,1996.
- 3) Barish, C.;Wu, W.;Castell, D. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* ; 145:1882-1888,1985.
- 4) Barros, I.;Felicetti, J.;Camargo, J.;Cardoso, P. Parâmetros de normalidade para esofagomanometria. *J Pneumol* ; 21(Supl. 1):19S-25S,1995.
- 5) Belsey, R. The pulmonary complications of oesophageal disease. *Br J Dis Chest* ; 54:342-348,1960.
- 6) Boyle, J.;Altschuler, S.;Nixon, T.; et al, Role of the diaphragm in the genesis of lower esophageal sphincter pressure in the cat. *Gastroenterology* ; 88:723-730,1985.
- 7) Bray, G. Recent advances in the treatment of asthma and hay fever. *Practitioner* ; 34:368-371,1934.
- 8) Breumelhof, R.;Smout, A. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* ; 86:160-164,1991.
- 9) Cardoso, P., Gastal, O.L. *Avaliação da Função Esofágica*. In Silva LCC, ed. *Condutas em Pneumologia*.Porto Alegre: Revinter, 2000. vol I pp. 122-127.
- 10) Cardoso, P. *Fronteiras Entre Doenças Digestiva e Respiratória*. In Silva LCC, ed. *Condutas em Pneumologia*. Porto Alegre: Revinter, 2000. vol II pp. 735-754.

- 11) Castell, D. *Anatomy and Physiology of the Esophagus and Its Sphincters*. In Castell DO R.J., Dalton CB, ed. *Esophageal Motility Testing*. Winston-Salem: Elsevier, 1987. pp. 13-27.
- 12) Castell, D. *Historical Perspectives and Current Use of Esophageal Manometry*. In Castell DO R.J., Dalton CB, ed. *Esophageal Motility Testing*. Winston-Salem: Elsevier, 1987. pp. 3-12.
- 13) Castell, D. *pH monitoring versus other tests for gastroesophageal reflux disease: is this the gold standard?* In JE R., ed. *Ambulatory esophageal pH monitoring: practical approach and clinical applications.*, 1991. pp. 101-113.
- 14) Castell, D.;Richter, J. *The Esophagus*. Philadelphia: Willians & Wilkins, 1999.
- 15) Chambers, D.;Davis, W.;Cook, P.;Nishioka, G.;Rudman, D. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope* ; 107:504-510,1997.
- 16) Chatkin, J. Magnitude e tendência da mortalidade por asma no Rio Grande do Sul 1970-1992. . Porto Alegre: UFRGS, 1994.
- 17) Chatkin, J.;Barreto, S.;Fonseca, N. Magnitude e tendência da mortalidade por asma no Rio Grande do Sul 1970-1992. *R Med PUCRS*, Vol. 6, 1996. pp. 3-13.
- 18) Chayyim, D.I. *The Talmud*. Vol. 52.
- 19) Chernow, B.;Johnson, L.;Janowitz, W.;Castell, D. Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* ; 24:839-844,1979.
- 20) Consenso Brasileiro sobre Rinossinusites. *Rev. Bras. Otorrinol*, 65:5-30,1999.

- 21) Consenso Brasileiro sobre Tosse. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J. Pneumol*; 24 (supl 1): 1S-10S, 1997.
- 22) Contencin, P.;Narcy, P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* ; 22:249-256,1991.
- 23) Corrao, W.;Braman, S.;Irwin, R. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* ; 330:633-637,1979.
- 24) Corsi, P.;Gagliardi, D. *Detalhes Técnicos da Execução do Exame*. In Nasi A M.N., ed. *Avaliação Funcional do Esôfago Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. pp. 25-36.
- 25) Corwin, R.;Irwin, R. The lipid-laden alveolar macrophage as a maker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am Rev Respir Dis* ; 132:576-581,1985.
- 26) Cough Consensus Panel Managing cough as a defence mechanism and as a symptom. American College of Chest Physicians. *Chest*, 1997.
- 27) Csendes, A.;Gozalez, P.;Olea, E., et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux by radioisotopic techniques. *Rev Med Chil* ; 117(12):1374-1380,1989.
- 28) DeMeester, T. Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux. *Ann Surgery* ; 211:337-345,1990.
- 29) DeMeester, T.;Johnson, L.;Joseph, G.; et al, Patterns of gastroesophageal reflux in healthy and disease. *Ann Surg* ; 184:459-470,1976.
- 30) Dent, J.;Holloway, R.;Toouli, J.;Dodds, W. Mechanism of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* ; 29:1020-1028,1988.

- 31) Di Pede, C.; et al, Respiratory symptoms and risk factors in Arizona population sample of Anglo and Mexican-American whites. *Chest* ; 99:916-922,1991.
- 32) Dibaise, J.;Huerter, J.;Quigley, E. Sinusitis and Gastroesophageal Reflux Disease. *Ann Inter Med* ; 129(12):1078 (Abstract),1998.
- 33) Diener, U.;Patti, M.;Molena, D.;Fisichella, P.;Way, L. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* ; 5(3):260-265,2001.
- 34) El-Serag, H.;Sonnenberg, A. Comorbid occurrence of laryngeal and pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* ; 113:755-780,1997.
- 35) Evans, R.I.;Mullally, 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:1965-1984. *Chest* ; 91:65S-74S,1987.
- 36) Falor, W.;Hansell, J.;Chang, B.;Kraus, F.;White, A. Outpatient 24-hour esophageal monitoring by pH telemetry. *Gastroenterology* ; 78:1163-1168,1980.
- 37) Ferreira, A. *Novo Dicionário da Língua Portuguesa*. 2. ed. ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1986.
- 38) Field, S.;Evans, J.;Price, L. The effect of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med* ; 157:1058-1062,1998.
- 39) Field, S.;Sutherland, L. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest* ; 114(1):275-283,1998.

- 40) Field, S.;Underwood, M.;Brant, R.;Cowie, R. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* ; 109(2):316-322,1996.
- 41) Fiss, E.;Filho, A.;Guazzelli, A. *Investigação de Sintomas Respiratórios. In* Nasi A M.N., ed. *Avaliação Funcional do Esôfago Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. pp. 279-284.
- 42) Fouad, Y.;Katz, P.;Hatlbackk, J.;Castell, D. Ineffective Esophageal Motility: The Most Common Motility Abnormality in Patients With GERD-Associated Respiratory Symptoms. *Am J Gastroenterol* ; 94(6):1464-1467,1999.
- 43) Freidin, N.;Mittal, R.;McCallum, R. Does body posture affect the incidence and mechanism of gastro-esophageal reflux? *Gut* ; 32:133-138,1991.
- 44) Friedland, G.;Yamate, M.;Marinkovich, V. Hiatal hernia and chronic unremitting asthma. *Pediatr Radiol* ; 1:156-160,1973.
- 45) Fuchs, K.;DeMeester, T.;Albertucci, M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* ; 102(4):575-580,1987.
- 46) Fyke, J.F.;Code, C. Resting and deglutition pressures in the pharyngoesophageal junction. *Gastroenterology* ; 29:24-34,1955.
- 47) Fyke, J.F.;Code, C.;Schlegel, J. The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. *Gastroenterology* ; 86:135-150,1956.
- 48) Gadelha, M.;Heblel, W. *Investigação de Manifestações Otorrinolaringológicas. In* Nasi A M.N., ed. *Avaliação Funcional do Esôfago Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. pp. 285-294.
- 49) Garcia, H.;Nascents, A. *Dicionário Contemporâneo da Língua Portuguesa Caldas Aulete*. 5. ed. ed. Vol. 5. Rio de Janeiro: Declã, 1970.
- 50) Gastal, O.;Castell, J.;Castell, D. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. *Chest* ; 106:1793-1796,1994.

- 51) Gergen, P.;Mullally, D.;Evans, R.I. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics* ; 81:1-7,1988.
- 52) Ghaed, N.;Stein, M. Assessment of a technique for scintigraphic monitoring of pulmonary aspiration of gastric contents in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Ann Allergy* ; 42:306-308,1979.
- 53) Gittin. *The Talmud*. Vol. 69b.
- 54) Giudicelli, R.;Dupin, B.;Surpas, P., et al. Gastroesophageal reflux and respiratory manifestations: diagnostic approach, therapeutic indications and results. *Ann Chir* ; 47:552-554,1990.
- 55) Goetsch, R. The function of mammalian esophagus. *Am J Anat* ; 10:1-8,1910.
- 56) Gonzalez, F.;Arguelles, M.;Rodriguez, Q., et al. Gastroesophageal scintigraphy: a useful screening test for GE reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* ; 6(2):217-219,1987.
- 57) Harding, S.;Guzzo, M.;Maples, R.; et al. Gastroesophageal reflux induced bronchoconstriction: vagolytic doses of atropine diminish airway responses to esophageal acid infusion. *Am J Respir Crit Care Med* ; 151:A589 Abstract,1995.
- 58) Harding, S.;Guzzo, M.;Richter, J. 24-h Esophageal pH Testing in Asthmatics Respiratory Symptom Correlation with Esophageal Acid Events. *Chest* ; 115:654-659,1999.
- 59) Harding, S.;Melany, R.;Richter, J. The Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Asthma Patients Without Reflux Symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* ; 162:34-39,2000.
- 60) Harding, S.;Richter, J. Gastroesophageal reflux and asthma. *Semin Gastrointest Dis* ; 3:139-150,1992.

- 61) Harding, S.;Richter, J. The Role of Gastroesophageal Reflux in Chronic Cough and Asthma. *Chest* ; 111(5):1389-1402,1997.
- 62) Harding, S.;Richter, J.;Guzzo, M., et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* ; 100(4):395-405,1996.
- 63) Heberden, W. *Asthma*. In The Classics of Medicine Library, ed. *The History and Cure of Diseases*. Birmingham Alabama: LB Adams, 1802. pp. 62-69.
- 64) Henry, J.;Lenaerts, A.;Ligny, G. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in the adult: guidelines recommended by French and Belgian consensus. *Rev Med Brux* ; 22(1):27-32,2001.
- 65) Herve, P.;Denjean, A.;Jian, R.; et al. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacoline and to isocapnic hyperventilation in asthmatics subjects. *Am Rev Respir Dis* ; 134:986-999,1986.
- 66) Hinder, R.;Branton, S.;Floch, N. Surgical Therapy for Supraesophageal Reflux Complications of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Med* ; 108(4A):178S-180S,2000.
- 67) Holinger, L. Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* ; 96:316-322,1986.
- 68) Holinger, L.;Sanders, A. Chronic cough in infants and children: un update. *Laryngoscope* ; 101:596-605,1991.
- 69) Ing, A. Cough and gastroesophageal reflux. *Am J Med* ; 103(5A):91S-96S,1997.
- 70) Ing, A.;Ngu, M.;Breslin, A. Chronic persistent cough and GER. *Thorax* ; 46:479-483,1991.
- 71) Ing, A.;Ngu, M.;Breslin, A. Chronic persistent cough may precipitate gastro-

esophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* ; 147(68-73),1993.

- 72) Ing, A.;Ngu, M.;Breslin, A. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* ; 149:160-167,1994.
- 73) Ing, J.;Breslin, A. The patient with chronic cough. *MJA Practices Essentials* ; 166:491-496,1997.
- 74) Ingelfinger, F.;Abbot, W. Intubation studies of human small intestine: Diagnostic significance of motor disturbances. *Am J Dig Dis* ; 7:468-474,1940.
- 75) Irwin, R.;Boulet, L.;Cloutier, M.; et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* ; 114((suppl)):133S-181S,1998.
- 76) Irwin, R.;Corrao, W.;Pratter, M. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* ; 123:413-417,1981.
- 77) Irwin, R.;Curley, F.;French, C. Chronic Cough: The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcomes of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* ; 141(640-647),1990.
- 78) Irwin, R.;Curley, F.;French, C. Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* ; 103:1662-1669,1993.
- 79) Irwin, R.;French, C.;Curley, F.; et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenics aspects. *Chest* ; 104:1511-1517,1993.

- 80) Irwin, R.;Madison, J. Anatomical Diagnostic Protocol in Evaluating Chronic Cough With Specific Reference to Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Med* ; 108(4A):126S-130S,2000.
- 81) Irwin, R.;Madison, J.;Fraire, A. The Cough Reflex and Its Relation to Gastroesophageal Reflux. *Am J Med* ; 108(4A):73S-78S,2000.
- 82) Irwin, R.;Zawacki, J.;Curley, F.;French, C.;Hoffman, P. Chronic cough as the sole manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* ; 140:1294-1300,1989.
- 83) ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood, 1998.
- 84) Isaacs, P.;Martins, J.;Edwards, S., et al. Assessment of gastro-esophageal reflux disease: comparison of reflux scintigraphy with endoscopy biopsy and esophageal p|H monitoring. *Hepatogastroenterology* ; 37(2):198-200,1990.
- 85) Jack, C.;Calverly, P.;Donnelly, R.; et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatics patients with gastro-esophageal reflux. *Thorax* ; 50:201-204,1995.
- 86) Jacob, P.;Kahrilas, P.;Herzon, G. Proximal esophageal pH-metry in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* ; 100:305-310,1991.
- 87) Jamieson, J.;Stein, H.;DeMeester, T.; et al. Ambulatory 24 h esophageal pH monitoring: normal values, optimal threshold, specificity, sensitivity and reproducibility. *Am J Gastr.* ; 87:1102-1111,1992.
- 88) Jenkins, A.;Cowan, R.;Richter, J. Gastroesophageal scintigraphy: is it a sensitive screening test for gastroesophageal reflux disease? *J Clin Gastroenterol* ; 7(2):127-131,1985.
- 89) Johnson, L.;DeMeester, T. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* ; 62:325-332,1974.

- 90) Johnson, L.;DeMeester, T. Development of the 24 hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroent.* ; 8(suppl1):52-57,1986.
- 91) Johnson, L.;DeMeester, T.;Haggitt, R. Endoscopic signs for gastroesophageal reflux objectively evaluated. *Gastrointest Endosc.* ; 22:151-158,1976.
- 92) Kahrilas, P. Gastroesophageal reflux. *JAMA* ; 25(276):983-988,1996.
- 93) Kahrilas, P.;Lin, S.;Logemann, J.; et al. Deglutitive tongue action: volume accommodation and bolus propulsion. *Gastroenterology* ; 104:152-162,1993.
- 94) Kao, C.;Hsieh, J.;Tsai, S.;Ho, Y.;Sun, S. Detection of esophagitis by 99mTc-methoxyisobutylisonitrile chest SPECT. *J Nucl Med* ; 41(12):1969-1972,2000.
- 95) Katz, P. *Disorders of the esophagus.* In Barker LR B.J., Zieve PD., ed. *Principles of ambulatory medicine:* Williams & Wilkins, 1995. pp. 435-447.
- 96) Kaufman, J. Aerodigestive manifestations of gastroesophageal reflux: What we don't yet know. *Chest* ; 104:1321-1322,1993.
- 97) Kaul, B.;Petersen, H.;Grette, K.;Erichsen, H.;Myrvold, H. Scintigraphy, pH measurement, and radiography in the evaluation of gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* ; 20(3):289-294,1985.
- 98) Kennedy, J. "Silent" gastroesophageal reflux: an important but little know cause of pulmonary complications. *Dis Chest* ; 42:42-45,1962.
- 99) Kiljander, T.;Salomaa, E.;Hietanen, E.;Terho, E. Gastroesophageal reflux in asthmatics A Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study With Omeprazole. *Chest* ; 116(5):1257-1264,1999.

- 100) Kjellen, G. Association of esophageal dysfunction in asthma: improvement in asthma with conservative management of esophageal signs. *Intern Med Specialist* ; 3:54-62,1982.
- 101) Kjellen, G.;Brudin, L.;Hakansson, H. Is scintigraphy of value in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease? *Scand J Gastroenterol* ; 26(4):425-430,1991.
- 102) Knight, R.;Wells, J.;Parrish, R. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* ; 110(9):1462-1466,2000.
- 103) Knol, E.;Castell, D. *Clinical Spectrum and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease*. In Castell, D.O., ed. *The Esophagus*. Pennsylvania: Little, Brown and Company, 1995. pp. 435-442.
- 104) Koufman, J. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* ; 101(Suppl. 53):1-78,1991.
- 105) Kronecker, H.;Meltzer, S. Der Schluckmechanismus, seine erregung and seine hummung. *Arch Ges Anat Physiol (Suppl)* ; 7:328-332,1883.
- 106) Laukka, M.;Cameron, A.;Schei, A. Gastroesophageal reflux and chronic cough: which comes first? *J Clin Gastroenterol* ; 19(2):100-104,1994.
- 107) Le Luyer, B.;Texte, D.;Segond, G., et al. Value of gastroesophageal scintigraphy for the detection of gastroesophageal reflux in infants. *J Radiol*; 64(12):693-697,1983.

- 108) Lemme, E. *Métodos de Avaliação e Interpretação*. In Nasi, A., Michelsohn, N., ed. *Avaliação Funcional do Esôfago Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. pp. 228-237.
- 109) Litte, J.;Matthews, B.;Glock, M., et al. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring in 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* ; 106(7):1-16 (suppl. 169),1997.
- 110) Lober, S.;Shay, H. Technical and physiological considerations in measuring gastrointestinal pressures in man. *Gastroenterology* ; 27:478-487,1954.
- 111) Lodi, U.;Harding, S.;Coghlan, H.;Guzzo, M.;Walker, L. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* ; 111:65-70,1997.
- 112) Mansfield, L.;Hameister, H.;Spaulding, H.;Smith, N.;Glab, N. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann Allergy* ; 47:431-434,1981.
- 113) Mansfield, L.;Stein, M. Gastroesophageal Reflux and Asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* ,1978.
- 114) Maton, P. Omeprazole. *N Engl J Med* ; 324:965-975,1991.
- 115) Mattox, H.;Richter, J. Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* ; 89:345-356,1990.
- 116) Mays, E. Intrinsic asthma in adults, association with gastroesophageal reflux. *JAMA* ; 236:2626-2628,1976.
- 117) Mello, F.;Lemle, A.;Santos, M.;Silva, R.;Cassabian, L. Asma brônquica e refluxo gastroesofágico. *J Pneumol* ; 22(5):251-256,1996.
- 118) Meltzer, S. Recent experimental contributions to the physiology of deglutition. *NY State J Med* ; 59:389-395,1894.
- 119) Meltzer, S. *Am J Physiol* ; 2:266-272,1899.

- 120) Mendelsohn, C. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obst & Gyn* ; 52:191-205,1946.
- 121) Meneguelli, U.;Dantas, R. *História e Futuro da Manometria do Esôfago*. In Nasi, A., Michelsohn, N., ed. *Avaliação da Função Esôfago Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. pp. 3-20.
- 122) Menezes, A. *Epidemiologia da Asma*. In LCC S., ed. *Condutas em Pneumologia*, Vol. 1: Revinter, 2000. pp. 272-277.
- 123) Meschan, I. *Roentgen signs in diagnostic imaging*. Thorax, Vol. 4. Philadelphia: WB Saunders, 1987. pp. 558-559.
- 124) Michelsohn, N.;Nasi, A. *Equipamentos*. In Nasi A M.N., ed. *Avaliação Funcional do Esôfago Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. pp. 213-216.
- 125) Michelsohn, N.;Nasi, A. *Equipamentos*. In Nasi A M.N., ed. *Avaliação Funcional do Esôfago Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. pp. 21-24.
- 126) Michoud, M.;Ledu, T.;Prouix, F. Effect of salbutamol on gastroesophageal reflux in healthy volunteers and patients with reflux. *J Allergy Clin Immunol* ; 87:224-226,1991.
- 127) Miller, L. *Endoscopy of the Esophagus*. In Castell, D.O., ed. *The Esophagus*. Pennsylvania: Little, Brown and Company, 1995. pp. 93-132.
- 128) Molinari, J.;Chatkin, J. Tendência da mortalidade por asma brônquica no Rio Grande do Sul. *J Pneumol* ; 21(3):103-106,1995.
- 129) NAEP Expert Panel Report II: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NHLBI Info Center, February 1997, Bethesda, Maryland.

- 130) Nagel, R.;Brown, P.;Perks, W.;Wilson, R.;Kerr, G. Ambulatory pH monitoring of gastro-esophageal reflux in "morning dipper" asthmatics. *Br Med J* ; 297:1371-1373,1988.
- 131) Nasi, A.;Cenatti, A.;Filho, J.;Cecconello, I.;Gama-Rodrigues, J. *Avaliação Pré-operatória*. In Nasi A M.N., ed. São Paulo: Roca, 2001. pp. 246-253.
- 132) Nasi, A.;Falcão, A.;Cecconello, I.;Gama-Rodrigues, J. *Doença do Refluxo Gastroesofágico*. In Nasi A M.N., ed. *Avaliação Funcional do Esôfago Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. pp. 78-88.
- 133) Nasptiz, C.;Solé, D.;Salto, J. Asthma mortality trends and beta 2 agonists sales in São Paulo, Brazil. *J Allergy Clin Immunol* ; 3(3):677-682,1994.
- 134) National Heart, Lung and Blood Institute. Global Strategies for asthma management and prevention. NHLBI / WHO Workshop Report, 1995. pp. 3595-3659.
- 135) Nussbaum, E.;Maggi, J.;Mathis, R.;Galant, S. Association of lipid-laden alveolar macrophages and gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* ; 110:190-194,1987.
- 136) O'Connell, S.;Sontag, S.;Miller, T., et al. Asthmatics have a high prevalence of reflux symptoms regardless of the use of bronchodilators. *Gastroenterology* ; 98(2):A97,1990.
- 137) Oliveira, M. Mortalidade por asma. *Rev Paul Med* ; 106(5):247-250,1988.
- 138) Oliveira, R. *Indicações Clínicas*. In Nasi A M.N., ed. *Avaliação Funcional do Esôfago Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. pp. 71-76.
- 139) Osler, W. *Bronchial Asthma*. In The Classics of Medicine Library, ed. *The Principles and Practice of Medicine*. Birmingham Alabama: LB Adams, 1892. pp. 497-503.

- 140) Pack, A. Acid: a nocturnal bronchoconstrictor? *Am Rev Resp Dis* ; 141:1391-1392,1990.
- 141) Palombini, B.;Villanova, C.;Alt, D. *Tosse Crônica*. In Silva LCC, ed. *Condutas em Pneumologia*, Vol. 1: Revinter, 2000. pp. 229-235.
- 142) Palombini, B.;Villanova, C.;Araújo, E.; et al. A Pathogenic Triad in Chronic Cough. *Chest* ; 116:279-284,1999.
- 143) Patti, M.;Diener, U.;Tamburini, A.;Molena, D.;Way, L. Role of esophageal function tests in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* ; 46(3):597-602,2001.
- 144) Perrin-Foyalle, M.;Bel, A.;Kofman, J.; et al. Asthma and gastroesophageal reflux. Results of a survey of over 150 cases. *Poumn Coeur* ; 36:225-230,1980.
- 145) Philp, E. Chronic Cough. *Am Fam Physician* ; 56(5):1395-1402,1997.
- 146) Poe, R.;Harder, R.;Israel, R.;Kallay, M. Chronic persistent cough: experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* ; 95:723-728,1989.
- 147) Quigley, J.;Brody, D. A physiologic and clinical consideration of the pressures developed in the digestive tract. *Am J Med* ; 13:73-81,1952.
- 148) Ravich, W. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* ; 2:74-79,1994.
- 149) Reich, S.;Earley, W.;Rawin, T.;Goodman, M.; et al. Evaluation of gastropulmonary aspiration by a radioactive technique. *J Nucl Med* ; 18:1079-1081,1977.
- 150) Richter, J. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastrointest Dis* ; 8(2):75-89,1997.

- 151) Richter, J. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: The Two Are Directly Related. *Am J Med* ; 108(4A):153S-158S,2000.
- 152) Richter, J.; et al. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. *Dig Dis Sci* ; 32:583-588,1987.
- 153) Richter, J.;Castell, D. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med* ; 97:93-99,1982.
- 154) Sataloff, R.;Castell, D.;Katz, P.;Sataloff, D. Reflux laryngitis and Related Disorders. *Singular Publishing Group* ,1999.
- 155) Schnatz, P.;Castell, J.;Castell, D. Pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux: use of ambulatory pH monitoring to diagnose and to direct therapy. *Am J Gastroenterol* ; 91(9):1715-1718,1996.
- 156) Shaker, R. Introduction. *Am J Med* ; 103 (5A):1S-7S,1997.
- 157) Shappert, S. National ambulatory medical care survey: 1991 summary. *Adv Data* ; 230:1-16,1991.
- 158) 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* ; 87(9):1094-1101,1992.
- 159) Silva, L.;Hetzel, J. *Asma Brônquica Manejo Clínico*. Primeira ed. Porto Alegre: Artmed, 1998.
- 160) Silva, L.;Hetzel, J.;Irion, K. *Diagnóstico da Asma*. In LCC S., ed. *Condutas em Pneumologia*, Vol. 1. Porto Alegre: Revinter, 2000. pp. 278-288.
- 161) Skinner, D.;Belsey, R. *Esophageal function tests*. In Skinner DB B.R., ed. *Management of esophageal disease*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988. pp. 81-86.

- 162) Smout, A. *História e Futuro da pHmetria Esofágica Prolongada*. In Nasi A M.N., ed. *Avaliação Funcional do Esôfago Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. pp. 207-212.
- 163) Smyrnios, N.;Irwin, R.; et al. From a Prospective Study of Chronic Cough. *Arch Intern Med* ; 158:1222-1228,1998.
- 164) Sontag, S. Gastroesophageal Reflux and Asthma. *Am J Med* ; 103(5A):84S-90S,1997.
- 165) Sontag, S. Why Do the Published Data Fail to Clarify the Relationship Between Gastroesophageal Reflux and Asthma? *Am J Med* ; 108(4A):159S-169S,2000.
- 166) Sontag, S. *Pulmonary complications of gastroesophageal reflux*. In DO C., ed. *The Esophagus*. Philadelphia: Little & Brown and Company, 1995. pp. 555-570.
- 167) Sontag, S.;O'Connell, S.;Khandelwal, S. Does wheezing occur in association with an episode of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* ; 96:482-488,1989.
- 168) Sontag, S.;O'Connell, S.;Khandelwal, S.; et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* ; 99:613-620,1990.
- 169) Sontag, S.;O'Connell, S.;Khandelwal, S.; et al. Effect of positions, eating and bronchodilators on gastroesophageal reflux in asthmatics. *Dig Dis Sci* ; 35:849-856,1990.
- 170) Sontag, S.;Schnell, T.;Khandelwal, S.;O'Connell, S.;Chejfec, G. Asthmatics have endoscopic esophagitis regardless of bronchodilator therapy. *Am J Gastroenterol* ; 84:A1153,1989.

- 171) Sontag, S.;Schnell, T.;Miller, T.; et al. Prevalence of esophagitis in asthmatics. *Gut* ; 33:872-876,1992.
- 172) Spencer, J. Prolonged pH recording in the study of gastro-esophageal reflux. *Br J Surg* ; 56:912-914,1969.
- 173) Stein, M.;Towner, T.;Weber, R.; et al. The effect of theophylline on the lower esophageal sphincter pressure. *Ann Allergy* ; 45:238-241,1980.
- 174) Stern, E.;Frank, M. Small airway diseases of the lungs: findings on expiratory CT. *AJR* ; 163:37-41,1994.
- 175) Teichtahl, H.;Kronborg, I.;Yeomans, N.;Robinson, P. Adult asthma and gastro-oesophageal reflux: the effects of omeprazole therapy on asthma. *Aust N Z J Med* ; 26(5):671-676,1996.
- 176) Toohill, R.;Kuhn, J. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Medicine* ; 103(5A):100S-106S,1997.
- 177) Tuchman, D.;Boyle, J.;Pack, A. Comparison of airway responses following tracheal or oesophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* ; 87:872-881,1984.
- 178) Tytgat, G. Endoscopy of the esophagus. ,1990.
- 179) Ulualp, S.;Toohill, R.;Hoffman, R.;Shaker, R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* ; 120(5):672-677,1999.
- 180) Ulualp, S.;Toohill, R.;Hofmann, R.;Shaker, R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* ; 13(3):197-202,1999.
- 181) Ulualp, S.;Toohill, R.;Kern, M.;Shaker, R. Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. *Laryngoscope* ; 108:1354-1357,1988.

- 182) Vaezi, M.;Richter, J. Twenty-four-hour ambulatory esophageal pH monitoring in the diagnosis of acid-reflux-related chronic cough. *South Med J* ; 90:305-311,1997.
- 183) Valdovinos, D.;Flores, C.;Facha, M.;Koller, L. Esophageal manometry in gastroesophageal reflux disease. Lower esophageal sphincter incompetence or esophageal dysmotility? *Rev Gastroenterol Mex* ; 64(1):16-18,1999.
- 184) Vantrappen, G.;Servaes, J.;Janssens, J.;Peeters, T. *Twenty-four hour esophageal pH and pressure recording in outpatients*. In M W., ed. *Motility of the digestive tract*. New York: Raven, 1982. pp. 293-297.
- 185) Vaz, O. *Correlação entre Sintomas e Ocorrência do Refluxo*. In Nasi A M.N., ed. *Avaliação Funcional do Esôfago Manometria e pHmetria Esofágicas*. São Paulo: Roca, 2001. pp. 238-244.
- 186) Villanova, C. *Tosse Crônica: Diagnóstico Diferencial Análise de 78 Casos*. Medicina Pneumologia. Porto Alegre: UFRGS, 1996. pp. 153.
- 187) Vincent, D.;Cohen, J.;Leport, J., et al. Gastro-esophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* ; 10(10):2255-2259,1997.
- 188) Von Mutius, E. The environmental predictors of allergic disease. *Allergy Clin Immunol* ; 105:9-19,2000.
- 189) Webb, W.;Müller, N.;Naidich, D. *High resolution CT of the lung*. Philadelphia: JB Lippincott, 1996.
- 190) Weisbrodt, N. Neuromuscular organization of esophageal and pharyngeal motility. *Arch Intern Med* ; 136:524-531,1976.

- 191) Weiss, S. *Asthma epidemiology: risk factors and natural history*. In Bierman P., Shapiro, Busse, ed. *Allergy, asthma, and immunology from infancy and childhood*. Philadelphia: Saunders, 1996.
- 192) Welch, R.;Drake, S. Normal lower esophageal sphincter pressure: a comparison of rapid vs slow pull-through techniques. *Gastroenterology* ; 78:1446-1451,1980.
- 193) Welch, R.;Gray, J. Influence of respiration on recordings of lower esophageal sphincter pressure in humans. *Gastroenterology* ; 83:590-594,1982.
- 194) Weusten, B.;Roelofs, J.;Akkermans, L.; et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* ; 107(6):1741-1745,1994.
- 195) Wiener, G.;Koufman, J.;Wu, W., et al. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-hour ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* ; 84:1503-1508,1989.
- 196) Wiener, G.;Richter, J.;Copper, J.; et al. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* ; 83(4):358-361,1988.
- 197) Winans, C.;Harris, L. Quantitation of lower esophageal sphincter competence. *Gastroenterology* ; 52:773-778,1967.
- 198) Winters, C.;Spurling, T.;Chobanian, S. Barret's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* ; 92:118-123,1987.
- 199) Wo, J.;Hunter, J.;Waring, J. Dual-channel ambulatory esophageal pH monitoring. A useful diagnostic tool? *Dig Dis Sci* ; 42(11):2222-2226,1997.

- 200) Wright, R.;Miller, S.;Corsello, B. Acid-induced esophago-bronchial cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* ; 99:71-73,1990.
- 201) Young, M.;Reynolds, J. Respiratory complications of gastrointestinal disease. *Gastroesnterol Clin North Am* ; 27(4):721-746,1998

ANEXO 1

pHMETRIA DE 24 HORAS

DIÁRIO DO PACIENTE

REFEIÇÕES (hora:minutos)	REPOUSO-DEITADO (hora:minutos)	SINTOMAS (hora:minutos)
ALMOÇO	deitou:	
início:	levantou:	
fim:		
JANTAR		
início:		
fim:		
DESJEJUM		
início:		
fim:		

INSTRUÇÕES:

1. NÃO TOMAR BANHO OU MOLHAR O APARELHO DURANTE O EXAME
2. NÃO BEBER SUCOS DE LARANJA, LIMÃO, TOMATE OU CHIMARRÃO
3. NÃO USAR LIMÃO OU VINAGRE NA SALADA
4. EVITAR TOMATES, TEMPEROS, PIMENTA
5. TOMAR CAFÉ SOMENTE COM LEITE
6. QUALQUER DÚVIDA, TELEFONAR PARA:

-32273909, 32282510, 33465422 (8:00 AS 18:00 HORAS)-Dr. Paulo Cardoso

-33384130 (19:00 AS 7:00 HORAS) -Dr. Paulo Cardoso

-32148300/32148080-PEDIR O PAVILHÃO PEREIRA FILHO-RESIDENTE DA CIRURGIA TORÁCICA DE PLANTÃO, CASO OS DEMAIS TELEFONES NÃO ESTEJAM DISPONÍVEIS

ANEXO 2 - Testes de hipóteses Primeira fase Manif resp c/ e s/ sint dig

% TEMPO TOTAL	TESTE DE HIPÓTESE para % Tempo Total					Estatística do Teste de Hipótese			Conclusão		
	MANIF.	SINT. DIG.	Média	Desvio Padrão	N	To	ni	Talfa;ni	5% significância	sint. Digestivos	
TOSSE	COM		4,8200	6,8106	195	3,0223	302,1278	1,645		Mcs > Mss	
	SEM		3,1409	3,7906	203						
	Total		3,9636	5,5393	398						
	RINOSI	COM		4,0793	3,7473	29	-0,1135	43,8279	1,645		Mcs = Mss
		SEM		4,2091	4,2592	22					
		Total		4,1353	3,9354	51					
	ASMA	COM		6,5456	9,3671	103	1,8686	161,7559	1,645		Mcs > Mss
		SEM		4,4590	4,9095	61					
		Total		5,7695	8,0500	164					
	Total	COM		5,2979	7,5513	327	3,7116	517,9400	1,645		Mcs > Mss
		SEM		3,5042	4,1137	286					
		Total		4,4610	6,2496	613					

ORTOSTATISMO	TESTE DE HIPÓTESE para Ortostatismo					Estatística do Teste de Hipótese			Conclusão	
	MANIF.	SINT. DIG.	Média	Desvio Padrão	N	To	ni	Talfa;ni	5% significância	sint. Digestivos
TOSSE	COM		5,4313	7,1017	195	2,8366	342,2465	1,645		Mcs > Mss
	SEM		3,6961	4,8434	203					
	Total		4,5462	6,1103	398					
RINOSI	COM		5,5828	5,4984	29	0,1884	41,4705	1,645		Mcs = Mss
	SEM		5,2500	6,7628	22					
	Total		5,4392	6,0139	51					
ASMA	COM		6,8524	7,7712	103	2,6090	160,8414	1,645		Mcs > Mss
	SEM		4,4541	3,9723	61					
	Total		5,9604	6,7046	164					
Total	COM		5,8924	7,2064	327	3,8998	576,5455	1,645		Mcs > Mss
	SEM		3,9773	4,8527	286					
	Total		4,9989	6,2884	613					

% SUPINO	TESTE DE HIPÓTESE para % Supino					Estatística do Teste de Hipótese			Conclusão	
	MANIF.	SINT. DIG.	Média	Desvio Padrão	N	To	ni	Talfa;ni	25% significância	sint. Digestivos
TOSSE	COM		4,3610	9,8668	195	2,4902	307,7671	1,645		Mcs > Mss
	SEM		2,3424	5,6603	203					
	Total		3,3314	8,0558	398					
RINOSI	COM		1,2103	2,1741	29	-1,3483	29,8953	1,645		Mcs = Mss
	SEM		2,5591	4,2929	22					
	Total		1,7922	3,2928	51					
ASMA	COM		5,7505	14,3593	103	0,7066	161,1785	1,645	0,674	Mcs > Mss
	SEM		4,4180	9,7377	61					
	Total		5,2549	12,8198	164					
Total	COM		4,5193	11,1499	327	2,3447	545,5238	1,645		Mcs > Mss
	SEM		2,8017	6,6890	286					
	Total		3,7179	9,3699	613					

EPISÓDIOS DE RGE	TESTE DE HIPÓTESE para Episódios de RGE					Estatística do Teste de Hipótese			Conclusão	
	MANIF.	SINT. DIG.	Média	Desvio Padrão	N	To	ni	Talfa;ni	5% significância	sint. Digestivos
TOSSE	COM		74,4667	54,5536	195	3,7666	384,5004	1,645		Mcs > Mss
	SEM		55,2020	47,0335	203					
	Total		64,6407	51,6998	398					
RINOSI	COM		71,5172	43,0901	29	-0,0753	38,4312	1,645		Mcs = Mss
	SEM		72,6364	58,7671	22					
	Total		72,0000	49,9059	51					
ASMA	COM		102,9709	82,0838	103	1,7452	128,7742	1,645		Mcs > Mss
	SEM		79,9344	81,4729	61					
	Total		94,4024	82,3673	164					
Total	COM		83,1835	64,9609	327	4,3121	612,8551	1,645		Mcs > Mss
	SEM		61,8182	57,7086	286					
	Total		73,2153	62,5502	613					

SCORE (De Mester)	TESTE DE HIPÓTESE para Score (De Mester)					Estatística do Teste de Hipótese			Conclusão	
	MANIF.	SINT. DIG.	Média	Desvio Padrão	N	To	ni	Talfa;ni	10% significância	sint. Digestivos
TOSSE	COM		19,3933	23,2992	195	3,1254	336,2051	1,645		Mcs > Mss
	SEM		13,1768	15,4263	203					
	Total		16,2226	19,9007	398					
RINOSI	COM		15,4448	11,1333	29	-0,5036	37,7369	1,645		Mcs = Mss
	SEM		17,4136	15,5612	22					
	Total		16,2941	13,1181	51					
ASMA	COM		26,3796	35,2599	103	1,5007	163,8445	1,645	1,282	Mcs > Mss
	SEM		19,7131	21,6195	61					
	Total		23,9000	30,9917	164					
Total	COM		21,2437	27,1305	327	3,5079	559,3192	1,645		Mcs > Mss
	SEM		14,8969	17,1018	286					
	Total		18,2825	23,2019	613					

Mcs = média dos c/ sint digest
Mss = média dos s/ sint digest

ANEXO 3 - Testes de hipóteses Primeira fase Manif resp c/ e s/ sint dig.

TÔNUS EEI	TESTE DE HIPÓTESE para TÔNUS EEI					Estatística do Teste de Hipótese							
	MANIF	SINTOMA	Média	Desvio Padrão	N	To	ni	Talfa;ni	Conclusão				
						5% significância		10% significância		sint. Digestivos			
TOSSE	COM		15,3070	5,6730	175	-1,5046	370,9355	-1.645	-1.282	Mcs < Mss	Tosse		
	SEM		16,1695	5,5650	214								
	Total		15,7815	5,6230	389								
	RINOSSI	COM		16,2765	7,3973	34	-1,1791	62,9993	-1.645			Mcs = Mss	Rinossisusite
		SEM		18,5452	8,0540	31							
		Total		17,3585	7,7412	65							
	ASMA	COM		14,1862	4,9003	102	-3,4724	132,9813	-1.645			Mcs < Mss	Asma
		SEM		17,0061	5,2903	66							
		Total		15,2940	5,2273	168							
Total	COM		15,0454	5,6710	311	-3,3363	621,5352	-1.645		Mcs < Mss	Todas manif respiratórias		
	SEM		16,5838	5,8280	311								
	Total		15,8146	5,7968	622								

TÔNUS EES	TESTE DE HIPÓTESE para TÔNUS EES					Estatística do Teste de Hipótese					
	MANIF	SINTOMA	Média	Desvio Padrão	N	To	ni	Talfa;ni	Conclusão		
						5% significância				sint. Digestivos	
TOSSE	COM		94,3371	42,8007	175	1,0428	348,2814	1.645		Mcs = Mss	Tosse
	SEM		90,0514	37,0735	214						
	Total		91,9794	39,7568	389						
RINOSSI	COM		81,9412	45,7642	34	-0,3772	64,2576	-1.645		Mcs = Mss	Rinossisusite
	SEM		86,2613	46,4494	31						
	Total		84,0015	45,7819	65						
ASMA	COM		89,8098	33,5690	102	-0,3706	104,1601	-1.645		Mcs = Mss	Asma
	SEM		92,3955	49,8380	66						
	Total		90,8256	40,6188	168						
Total	COM		91,4971	40,4206	311	0,4064	621,8960	1.645		Mcs = Mss	Todas manif respiratórias
	SEM		90,1711	40,9459	311						
	Total		90,8341	40,6567	622						

EXTENSÃO	TESTE DE HIPÓTESE para EXTENSÃO					Estatística do Teste de Hipótese					
	MANIF	SINTOMA	Média	Desvio Padrão	N	To	ni	Talfa;ni	Conclusão		
						5% significância		10% significância		sint. Digestivos	
TOSSE	COM		5,4800	1,7282	175	2,2385	335,4714	1.645		Mcs > Mss	Tosse
	SEM		5,1168	1,4077	214						
	Total		5,2802	1,5684	389						
RINOSSI	COM		5,2647	1,3553	34	-0,2416	60,5071	-1.645		Mcs = Mss	Rinossisusite
	SEM		5,3548	1,6237	31						
	Total		5,3077	1,4782	65						
ASMA	COM		5,0882	1,6296	102	-0,5532	144,8212	-1.645		Mcs = Mss	Asma
	SEM		5,2273	1,5669	66						
	Total		5,1429	1,6020	168						
Total	COM		5,3280	1,6642	311	1,3056	611,8141	1.645	1.282	Mcs > Mss	Todas manif respiratórias
	SEM		5,1640	1,4620	311						
	Total		5,2460	1,5673	622						

Mcs = média dos c/ sint digest

Mss = média dos s/ sint digest

ANEXO 4 - TESTES DE HIPÓTESES DA PRIMEIRA FASE

Manifestações respiratórias c/ e s/ sintomas digestivos

% TEMPO TOTAL	TESTE DE HIPÓTESE para % Tempo Total					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância			
	Sim	Sim	5,4164	7,8171	298	4	3,1279	297	1.645	unilateral	Mcsd > Mo	
	Sim	Não	3,4455	4,1042	264	4	-2,1952	263	-1.645	unilateral	Mssd < Mo	
							3,8010	461	1.960	bilateral	Mcsd é diferente Mssd	
							3,8010	461	1.645	unilateral	Mcsd > Mssd	
ORTOSTATISMO	TESTE DE HIPÓTESE para Ortostatismo					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância			
	Sim	Sim	5,9225	7,3582	298	6	-0,1818	297	-1.645	unilateral	Mcsd = Mo	
	Sim	Não	3,8712	4,6605	264	6	-7,4217	263	-1.645	unilateral	Mssd < Mo	
							3,9926	511	1.960	bilateral	Mcsd é diferente Mssd	
							3,9926	511	1.645	unilateral	Mcsd > Mssd	
% SUPINO	TESTE DE HIPÓTESE para % Supino					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância			
	Sim	Sim	4,8413	11,6121	298	1,5	4,9672	297	1.645	unilateral	Mcsd > Mo	
	Sim	Não	2,8220	6,8563	264	1,5	3,1329	263	1.645	unilateral	Mssd > Mo	
							2,5430	492	1.960	bilateral	Mcsd é diferente Mssd	
							2,5430	492	1.645	unilateral	Mcsd > Mssd	
EPISÓDIOS DE RGE	TESTE DE HIPÓTESE para Episódios de RGE					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância			
	Sim	Sim	84,3188	66,6509	298	50	8,8886	297	1.645	unilateral	Mcsd > Mo	
	Sim	Não	60,9167	57,6411	264	50	3,0772	263	1.645	unilateral	Mssd > Mo	
							4,4632	562	1.960	bilateral	Mcsd é diferente Mssd	
							4,4632	562	1.645	unilateral	Mcsd > Mssd	
ESCORE (De Mester)	TESTE DE HIPÓTESE para Escore (De Mester)					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância			
	Sim	Sim	21,8081	28,1540	298	14,7	4,3583	297	1.645	unilateral	Mcsd > Mo	
	Sim	Não	14,6871	17,2345	264	14,7	-0,0122	263	-1.645	unilateral	Mssd = Mo	
							3,6602	502	1.960	bilateral	Mcsd é diferente Mssd	
							3,6602	502	1.645	unilateral	Mcsd > Mssd	

Mcsd = média c/ sint digest
Mssd = média s/ sint digest

ANEXO 5 - TESTES DE HIPÓTESES DA PRIMEIRA FASE

Manifestações respiratórias c/ e s/ sintomas digestivos

TÔNUS EEI	TESTE DE HIPÓTESE para TÔNUS EEI					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância		
	Sim	Sim	14,8943	5,4194	277	14	2,7465	276	1.645	unilateral	Mcsd > Mo
	Sim	Não	16,3667	5,5036	280	14	7,1957	279	1.645	unilateral	Mssd > Mo
							-3,1813	557	1.960	bilateral	Mcsd < Mssd
TÔNUA EES	TESTE DE HIPÓTESE para TÔNUA EES					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância		
	Sim	Sim	92,6703	39,6491	277	73	8,2569	276	1.645	unilateral	Mcsd > Mo
	Sim	Não	90,6032	40,3605	280	73	7,2982	279	1.645	unilateral	Mssd > Mo
							0,6097	557	1.960	bilateral	Mcsd = Mssd
EXTENSÃO	TESTE DE HIPÓTESE para EXTENSÃO					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância		
	Sim	Sim	5,3574	1,6699	277	5	3,5621	276	1.645	unilateral	Mcsd > Mo
	Sim	Não	5,1429	1,4447	280	5	1,6551	279	1.645	unilateral	Mssd > Mo
							1,6205	544	1.960	bilateral	Mcsd = Mssd

Mcsd = média c/ sint digest

Mssd = média s/ sint digest

ANEXO 6 - TESTES DE HIPÓTESES DA SEGUNDA FASE

Manif respir c/ sint diges / Sint diges s/ manif respiratórias

% TEMPO TOTAL	TESTE DE HIPÓTESE para % Tempo Total					Estadística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância	unilateral bilateral		
	Sim	Sim	5,4164	7,8171	298	4	3,1279	297	1.645	unilateral	Mcmr > Mo	
	Não	Sim	6,4089	7,3892	450	4	6,9156	449	1.645	unilateral	Msmr > Mo	
						Mcmr = ou > Mo	-1,7372	613	1.960	bilateral	Mcmr = Msmr	
						Msmr = ou > Mo						
						Mcmr = ou difer. Msmr						
ORTOSTATISMO	TESTE DE HIPÓTESE para Ortostatismo					Estadística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância	unilateral bilateral		
	Sim	Sim	5,9225	7,3582	298	6	-0,1818	297	-1.645	unilateral	Mcmr = Mo	
	Não	Sim	6,5929	6,6864	450	6	1,8810	449	1.645	unilateral	Msmr > Mo	
						Mcmr = ou < Mo	-1,2646	595	-1.960	bilateral	Mcmr = Msmr	
						Msmr = ou > Mo						
						Mcmr = ou difer. Msmr						
% SUPINO	TESTE DE HIPÓTESE para % Supino					Estadística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância	unilateral bilateral		
	Sim	Sim	4,8413	11,6121	298	1,5	4,9672	297	1.645	unilateral	Mcmr > Mo	
	Não	Sim	5,9362	11,2427	450	1,5	8,3704	449	1.645	unilateral	Msmr > Mo	
						Mcmr = ou > Mo	-1,2785	624	-1.960	bilateral	Mcmr = Msmr	
						Msmr = ou > Mo						
						Mcmr = ou difer. Msmr						
EPISÓDIOS DE RGE	TESTE DE HIPÓTESE para Episódios de RGE					Estadística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância	unilateral bilateral		
	Sim	Sim	84,3188	66,6509	298	50	8,8886	297	1.645	unilateral	Mcmr > Mo	
	Não	Sim	99,2667	78,4770	450	50	13,3173	449	1.645	unilateral	Msmr > Mo	
						Mcmr = ou > Mo	-2,7954	704	-1.960	bilateral	Mcmr é diferente Msmr	
						Msmr = ou > Mo	-2,7954	704	-1.961	unilateral	Mcmr < Msmr	
						Mcmr = ou difer. Msmr						
						Mcmr = ou < Msmr						
ESCORE (De Mester)	TESTE DE HIPÓTESE para Escore (De Mester)					Estadística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância	unilateral bilateral		
	Sim	Sim	21,8081	28,1540	298	14,7	4,3583	297	1.645	unilateral	Mcmr > Mo	
	Não	Sim	26,3478	28,9104	450	14,7	8,5467	449	1.645	unilateral	Msmr > Mo	
						Mcmr = ou > Mo	-2,1359	650	-1.960	bilateral	Mcmr é diferente Msmr	
						Msmr = ou > Mo	-2,1359	650	-1.961	unilateral	Mcmr < Msmr	
						Mcmr = ou difer. Msmr						
						Mcmr = ou < Msmr						

Mcmr = média c/ manif respir

Msmr = média s/ manif respir

ANEXO 7 - TESTES DE HIPÓTESES DA SEGUNDA FASE

Manif respir c/ sint diges / Sint diges s/ manif respiratórias

TÔNUS EEI	TESTE DE HIPÓTESE para TÔNUS EEI					Estatística do Teste de Hipótese				Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância		
	Sim	Sim	14,8943	5,4194	277	14	2,7465	276	1.645	unilateral	Mcmr > Mo
	Não	Sim	13,3775	5,3161	458	14	-2,5060	457	-1.645	unilateral	Msmr < Mo
							3,7036	575	1.960	bilateral	Mcmr > Msmr
TÔNUA EES	TESTE DE HIPÓTESE para TÔNUA EES					Estatística do Teste de Hipótese				Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância		
	Sim	Sim	92,6703	39,6491	277	73	8,2569	276	1.645	unilateral	Mcmr > Mo
	Não	Sim	96,6118	43,6266	458	73	11,5827	457	1.645	unilateral	Msmr > Mo
							-1,2571	628	-1.960	bilateral	Mcmr = Msmr
EXTENSÃO	TESTE DE HIPÓTESE para EXTENSÃO					Estatística do Teste de Hipótese				Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância		
	Sim	Sim	5,3574	1,6699	277	5	3,5621	276	1.645	unilateral	Mcmr > Mo
	Não	Sim	5,2118	1,6099	458	5	2,8155	457	1.645	unilateral	Msmr > Mo
							1,1611	567	1.960	bilateral	Mcmr = Msmr

Mcmr = média c/ manif respir

Msmr = média s/ manif respir

ANEXO 8 - TESTES DE HIPÓTESES DA SEGUNDA FASE

Manif respir s/ sint diges / Sint diges s/ manif respiratórias

% TEMPO TOTAL	TESTE DE HIPÓTESE para % Tempo Total					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint dig s/ MR	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância			Mcmr < Mo
	Sim	Não	3,4455	4,1042	264	4	-2,1952	263	-1.645	unilateral	Mcmr < Mo	Mcsd > Mo
	Não	Sim	6,4089	7,3892	450	4	6,9156	449	1.645	unilateral	Mcmr é diferente Mcsd	Mcmr < Mcsd
							-6,8872	712	1.960	bilateral		
							-6,8872	712	1.645	unilateral		
ORTOSTATISMO	TESTE DE HIPÓTESE para Ortostatismo					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint dig s/ MR	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância			Mcmr < Mo
	Sim	Não	3,8712	4,6605	264	6	-7,4217	263	-1.645	unilateral	Mcmr < Mo	Mcsd > Mo
	Não	Sim	6,5929	6,6864	450	6	1,8810	449	1.645	unilateral	Mcmr é diferente Mcsd	Mcmr < Mcsd
							-6,3864	694	-1.960	bilateral		
							-6,3864	694	-1.645	unilateral		
% SUPINO	TESTE DE HIPÓTESE para % Supino					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint dig s/ MR	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância			Mcmr > Mo
	Sim	Não	2,8220	6,8563	264	1,5	3,1329	263	1.645	unilateral	Mcmr > Mo	Mcsd > Mo
	Não	Sim	5,9362	11,2427	450	1,5	8,3704	449	1.645	unilateral	Mcmr é diferente Mcsd	Mcmr < Mcsd
							-4,5969	713	-1.960	bilateral		
							-4,5969	713	-1.645	unilateral		
EPISÓDIOS DE RGE	TESTE DE HIPÓTESE para Episódios de RGE					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint dig s/ MR	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância			Mcmr > Mo
	Sim	Não	60,9167	57,6411	264	50	3,0772	263	1.645	unilateral	Mcmr > Mo	Mcsd > Mo
	Não	Sim	99,2667	78,4770	450	50	13,3173	449	1.645	unilateral	Mcmr é diferente Mcsd	Mcmr < Mcsd
							-7,4822	679	-1.960	bilateral		
							-7,4822	679	-1.645	unilateral		
ESCORE (De Mester)	TESTE DE HIPÓTESE para Escore (De Mester)					Estatística do Teste de Hipótese					Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint dig s/ MR	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância			Mcmr = Mo
	Sim	Não	14,6871	17,2345	264	14,7	-0,0122	263	-1.645	unilateral	Mcmr = Mo	Mcsd > Mo
	Não	Sim	26,3478	28,9104	450	14,7	8,5467	449	1.645	unilateral	Mcmr é diferente Mcsd	Mcmr < Mcsd
							-6,7521	714	-1.960	bilateral		
							-6,7521	714	-1.645	unilateral		

Mcmr = média c/ manif respir

Mcsd = média c/ sint digest

ANEXO 9 - TESTES DE HIPÓTESES DA SEGUNDA FASE

Manif respir s/ sint diges / Sint diges s/ manif respiratórias

TÔNUS EEI	TESTE DE HIPÓTESE para TÔNUS EEI					Estatística do Teste de Hipótese				Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância		
	Sim	Não	16,3667	5,5036	280	14	7,1957	279	1.645	unilateral	Mcmr > Mo
	Não	Sim	13,3775	5,3161	458	14	-2,5060	457	-1.645	unilateral	Mcsd < Mo
							7,2524	576	1.960	bilateral	Mcmr > Mcsd
TÔNUA EES	TESTE DE HIPÓTESE para TÔNUA EES					Estatística do Teste de Hipótese				Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância		
	Sim	Não	90,6032	40,3605	280	73	7,2982	279	1.645	unilateral	Mcmr > Mo
	Não	Sim	96,6118	43,6266	458	73	11,5827	457	1.645	unilateral	Mcsd > Mo
							-1,9026	627	-1.960	bilateral	Mcmr = Mcsd
EXTENSÃO	TESTE DE HIPÓTESE para EXTENSÃO					Estatística do Teste de Hipótese				Conclusão	
	Manif. Respiratória	Sint. Digestivo	Média	Desvio Padrão	N	Mo	To	ni	T (alfa;ni) 5% significância		
	Sim	Não	5,1429	1,4447	280	5	1,6551	279	1.645	unilateral	Mcmr > Mo
	Não	Sim	5,2118	1,6099	458	5	2,8155	457	1.645	unilateral	Mcsd > Mo
							-0,6017	641	-1.960	bilateral	Mcmr = Mcsd

Mcmr = média c/ manif respir

Mcsd = média c/ sint digest