

Doença do refluxo gastroesofágico e hiperresponsividade das vias aéreas: coexistência além da chance?*

Gastroesophageal reflux disease and airway hyperresponsiveness: concomitance beyond the realm of chance?

Jaqueline Cavalcanti de Albuquerque Ratier, Emilio Pizzichini, Marcia Pizzichini

Resumo

A doença do refluxo gastroesofágico e a asma são duas condições mundialmente comuns e podem coexistir. Contudo, a natureza da relação entre essas duas doenças ainda não é bem compreendida. Neste artigo, revisamos alguns aspectos controversos da relação entre asma, hiperresponsividade das vias aéreas e refluxo gastroesofágico, tanto em adultos, quanto em crianças.

Descritores: Asma; Hiper-reatividade brônquica; Refluxo gastroesofágico.

Abstract

Gastroesophageal reflux disease and asthma are both quite common the world over, and they can coexist. However, the nature of the relationship between these two diseases remains unclear. In this study, we review controversial aspects of the relationships among asthma, airway hyperresponsiveness, and gastroesophageal reflux disease in adults and in children.

Keywords: Asthma; Bronchial hyperreactivity; Gastroesophageal reflux.

Introdução

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e a asma são duas condições mundialmente comuns, com impactos importantes na saúde, e podem coexistir. Ambas sofrem dos mesmos problemas relacionados à falta de uma definição de consenso para estudos epidemiológicos e, na dependência da faixa etária, apresentam dificuldades diagnósticas. Além disso, a prevalência dessas duas condições vem aumentando mundialmente nos últimos anos.^(1,2)

Estudos de prevalência de DRGE, de base populacional, tanto em adultos quanto em crianças, são raros.⁽³⁾ Estima-se que a prevalência de DRGE em adultos, quando definida por pelo menos um episódio de pirose por semana, esteja entre 10% e 20% nos países ocidentais, sendo inferior a 5% na Ásia.⁽⁴⁾ A prevalência de sintomas de DRGE em crianças atendidas em clínicas pediátricas é inferior a 10%.⁽⁵⁾ Contudo,

populações específicas de crianças, tais como aquelas com problemas neurológicos, obesidade, atresia de esôfago, doenças respiratórias crônicas e prematuridade, têm um risco aumentado para essa doença.⁽¹⁾

A asma é uma condição comum que afeta praticamente todas as faixas etárias, sendo a doença crônica mais frequente da infância e particularmente prevalente em países desenvolvidos. O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), em uma avaliação de 13.604 escolares (6 a 7 anos) e 20.554 adolescentes (13 a 14 anos), demonstrou uma elevada prevalência de asma no Brasil.⁽⁶⁾ A prevalência de sibilância no período de 12 meses anterior à consulta foi de 27,2% em Porto Alegre, enquanto, entre os adolescentes, as taxas de prevalência variaram entre 9,6% (em Itabira) e 27,1% (em Salvador).⁽⁷⁻¹⁰⁾

* Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Endereço para correspondência: Márcia M. M. Pizzichini. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário, Campus Universitário, Trindade, CEP 88040-970, Florianópolis, SC, Brasil.

Tel. 55 47 3234-7711. E-mail: mpizzich@matrix.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 28/2/2011. Aprovado, após revisão, em 23/5/2011.

Os resultados de estudos investigando a relação entre asma e DRGE e vice-versa ainda são conflitantes.⁽¹¹⁾ Na presente revisão, pretendemos abordar alguns aspectos controversos da relação entre asma, hiperresponsividade das vias aéreas (HRVA) e DRGE em adultos e em crianças.

Refluxo gastroesofágico e DRGE: definição e mecanismos

O refluxo gastroesofágico (RGE), definido como a passagem involuntária de conteúdos gástricos para o esôfago, é um processo fisiológico normal que acontece ao longo do dia, diversas vezes, tanto em crianças, quanto em adultos saudáveis. A maioria dos episódios de refluxo é pós-prandial, ocorre no esôfago distal e é breve e assintomática.⁽¹⁾

Várias estruturas na junção esofagogástrica são importantes na manutenção de uma barreira antirrefluxo: o esfíncter esofagiano inferior, o diafragma crural e o ligamento frenoesofágico. O esfíncter esofagiano inferior constitui o esfíncter intrínseco, e o diafragma crural constitui o esfíncter extrínseco. Os dois esfíncteres estão anatomicamente superpostos e ancorados um no outro através do ligamento frenoesofágico. O esfíncter esofagiano inferior possui um tônus basal intrínseco que aumenta com as contrações do diafragma crural e funciona através de uma combinação de fatores anatômicos e fisiológicos, prevenindo o refluxo de conteúdos gástricos para o esôfago inferior.⁽¹²⁾

A DRGE é um processo multifatorial que resulta de três anormalidades potenciais da motilidade do esfíncter esofagiano inferior: incompetência do esfíncter esofagiano inferior, esvaziamento gástrico inadequado e retardo no esvaziamento do estômago. A perda do tônus de repouso do esfíncter inferior ou o aumento da frequência de seus relaxamentos favorece o retorno do conteúdo gástrico. Da mesma forma, se o esôfago não tiver peristalse suficiente para se livrar do refluxo, haverá maior contato com a mucosa, e esse fator isolado (clareamento insuficiente) pode provocar esofagite.⁽¹²⁾ Alterações anatômicas da região, como o simples afastamento dos pilares do hiato diafragmático, associado ou não à hérnia de hiato, com consequente perda do ângulo de Hiss e encurtamento da extensão esofágica, são outros fatores determinantes do refluxo.^(12,13)

Enquanto o RGE é uma condição fisiológica, a DRGE se refere ao RGE acompanhado de sintomas digestivos e/ou extradigestivos e suas complicações que não resolvem espontaneamente.^(1,14) Em crianças, os sintomas gastrointestinais da DRGE variam de acordo com a idade, mas, em geral, incluem queimor retroesternal, dor epigástrica e regurgitação.^(1,3,5) Sintomas respiratórios associados à DRGE, tanto em crianças quanto em adultos, incluem sibilos, tosse persistente e dispneia.^(11,14) Contudo, esses sintomas da DRGE são inespecíficos.^(1,3,14) Além disso, as crianças frequentemente têm dificuldade em caracterizar a intensidade de cada sintoma, e o queimor retroesternal pode ser referido como dor. Mais ainda, os sintomas de DRGE podem ser mínimos ou inexistentes.^(1,3,5)

O diagnóstico de DRGE, em geral, é feito na presença de sintomas e sinais de refluxo e de suas complicações, sendo esses suficientemente importantes para levar à consulta médica. A confirmação do diagnóstico de DRGE pode ser feita por biópsia do esôfago através da endoscopia digestiva alta, manometria esofágica, impedanciometria intraluminal, pHmetria esofágica de 24 h e impedanciometria intraluminal combinada com pHmetria esofágica de 24 h.^(1,14,15) Nenhum desses métodos possui todas as características para ser considerado como padrão ouro. Apesar de a endoscopia digestiva alta ser o método mais confiável para detectar a esofagite causada por DRGE,⁽¹⁶⁾ sua ausência não exclui o diagnóstico de DRGE.

A manometria avalia a motilidade do esôfago, estando indicada naqueles pacientes que apresentam sintomas sugestivos de dismotilidade esofágica, mas os achados desse exame não são suficientemente sensíveis ou específicos para sugerir o diagnóstico de DRGE.⁽¹⁾ A impedanciometria intraluminal é um método não invasivo que detecta o movimento retrógrado de fluidos e de ar para o esôfago.⁽¹⁶⁾ Contudo, os valores normais para os vários grupos etários pediátricos ainda não foram definidos.⁽¹⁾

A monitoração do pH esofágico durante 24 h é um método válido para medir a frequência e a duração do RGE ácido, mas é insensível para o RGE levemente ácido ou alcalino.^(16,17) Por convenção, uma queda no pH esofágico inferior a 4,0 é considerada como um episódio de RGE ácido. A monitoração do pH esofágico apresenta

boa sensibilidade (87-93%) e boa especificidade (93-97%) para a pesquisa de RGE,^(14,17) embora não exista uma correlação consistente com a gravidade da exposição ao RGE ácido e sintomas ou complicações. Segundo as recentes diretrizes sobre a DRGE da Sociedade de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica da América do Norte, a monitoração do pH esofágico é útil para avaliar a eficácia da terapia antissecretória, para correlacionar sintomas (tosse e dor torácica) com os episódios de RGE e para identificar crianças nas quais o RGE pode ser um agravante dos sintomas extradigestivos.⁽¹⁾

Mais recentemente, a impedanciometria intraluminal associada à pHmetria esofágica de 24 h tem sido utilizada para o diagnóstico de DRGE. Esse exame tem a vantagem de também detectar episódios de RGE levemente ácidos ou alcalinos. Contudo, sua utilidade ainda precisa ser mais bem estabelecida. Outros testes diagnósticos, como a ultrassonografia de esôfago e estômago, não são recomendados para crianças, uma vez que não diferenciam o RGE patológico do fisiológico.⁽¹⁾

HRVA: definição e mecanismos

A asma é uma doença crônica, definida por sintomas respiratórios episódicos, limitação variável ao fluxo de ar, HRVA e inflamação das vias aéreas.⁽¹⁸⁾ Os sintomas, a limitação variável ao fluxo de ar das vias aéreas e a HRVA estão frequentemente associados à inflamação eosinofílica das vias aéreas, que é considerada característica da asma.⁽¹⁹⁾

A HRVA, definida como a constrição exagerada das vias aéreas em resposta a diversos estímulos, é uma característica importante da asma, estando presente virtualmente em todos os pacientes portadores de asma.^(19,20) A HRVA, em geral, é medida através da inalação de agentes broncoconstritores, dos quais os mais comumente empregados são metacolina, histamina, AMPc e solução salina hipertônica.⁽²⁰⁾

A intensidade da HRVA na asma é proporcional à gravidade da doença subjacente, podendo piorar com a exposição a agentes provocadores (tais como infecções virais, exposição a alérgenos e agentes ocupacionais) e melhorar com o tratamento da asma com drogas controladoras anti-inflamatórias.⁽²⁰⁾ Além disso, tem sido demonstrado que a HRVA pode estar presente em pacientes com limitação ao

fluxo de ar das vias aéreas causada por outras doenças, tais como DPOC.⁽²¹⁾ Nessas doenças, a HRVA está intimamente ligada ao calibre das vias aéreas. Assim, acredita-se que a HRVA possui dois componentes: um fixo e um variável. O componente fixo seria predominantemente o resultado de alterações geométricas do calibre das vias aéreas, e o componente variável estaria associado à exposição a agentes provocadores ou ao tratamento da asma.⁽²⁰⁾

A HRVA é considerada como a causa dos sintomas da asma e da variabilidade da limitação ao fluxo de ar das vias aéreas.⁽²²⁾ Embora a HRVA esteja intimamente associada com a presença de asma atual, essa não é uma associação perfeita por causa da distribuição contínua da responsividade das vias aéreas na população geral.⁽²⁰⁾ Estudos epidemiológicos recentes têm relatado a presença de HRVA assintomática, isto é, sem sintomas ou história sugestiva de asma, em 6-17% dos sujeitos estudados.⁽²³⁾

A prevalência de HRVA em crianças com idade entre 8 e 12 anos, quando medida por broncoprovocação com solução salina hipertônica, pode variar mais do que 20 vezes entre os diferentes países, sendo que a menor prevalência identificada pelo estudo ISAAC foi de 2,1% na Albânia e a maior, de 47,8% na Índia.⁽²⁴⁾ Naquele estudo, os autores não esclareceram qual a proporção de HRVA assintomática. Em outro estudo no Canadá,⁽²⁵⁾ em uma amostra aleatória de crianças assintomáticas (idade média de 8 anos), não atópicas e sem rinite alérgica, encontrou-se uma prevalência de 50% de hiperresponsividade à metacolina.

A HRVA assintomática em crianças tem sido associada à atopia, rinite alérgica e pequeno calibre das vias aéreas, assim como a uma variedade de sintomas respiratórios.⁽²³⁾ O significado e a evolução da HRVA assintomática ainda não estão completamente estabelecidos, embora se reconheça que a HRVA assintomática seja um fator de risco para asma e DPOC.^(20,25)

Na infância, diversos estudos têm relacionado HRVA com um risco aumentado de desenvolvimento posterior de asma.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Por exemplo, Rasmussen et al.⁽²⁷⁾ identificaram HRVA assintomática em 7,5% de uma coorte de crianças na Austrália (n = 547). A HRVA assintomática foi mantida em 44%, 27% e 10% em uma, duas e três medidas subsequentes em intervalos de 3 anos, respectivamente. O desenvolvimento

subsequente de asma foi maior entre as crianças com HRVA assintomática e especialmente entre aquelas em que a HRVA se manteve através dos anos. Em outro estudo, Stern et al.⁽²⁸⁾ relataram que HRVA na presença de ar frio e atopia na idade de 6 anos foram preditores independentes para asma persistente na idade de 22 anos.

Apenas um estudo investigou a presença de inflamação das vias aéreas em crianças portadoras de HRVA assintomática.⁽²⁹⁾ Naquele estudo, foram obtidas amostras de escarro induzido de 13 crianças portadoras de HRVA assintomática cujos resultados foram comparados com os de crianças asmáticas e de crianças normais. Demonstrou-se que as crianças portadoras de HRVA assintomática não apresentam inflamação eosinofílica das vias aéreas. Os autores sugeriram que, nessas crianças, a HRVA seria causada por mediadores inflamatórios ou por alterações estruturais das vias aéreas para as quais a celularidade do escarro apenas seria um método pouco sensível.⁽²⁹⁾

DRGE, asma e HRVA

O interesse na relação entre asma e DRGE é antigo. Durante muitos anos se considerou como certo que a DRGE podia desencadear ou piorar a asma. Essa crença se originou da observação de que os asmáticos frequentemente têm DRGE, de que a acidificação do esôfago aumenta a resistência das vias aéreas e da interpretação de resultados de estudos pequenos e nem sempre controlados, os quais mostravam um efeito positivo da medicação antirrefluxo no controle da asma.⁽³⁰⁻³²⁾ Estudos e revisões sistemáticas recentes colocam em dúvida essa crença e reacendem a discussão do significado da relação entre asma e DRGE. Contudo, ainda existem dificuldades importantes que impedem uma interpretação conclusiva dessa relação.

As dificuldades mais importantes de estudos que investigam a relação entre asma e refluxo incluem a pobre caracterização de asma com ausência de medidas objetivas para o diagnóstico e gravidade dessa doença, a imprecisão na definição de RGE, a falta de um método considerado padrão ouro para o diagnóstico de RGE, a incapacidade dos métodos atuais em identificar não somente os diferentes tipos de RGE (ácido, levemente ácido e alcalino), mas também sua magnitude e a falta de critérios

bem fundamentados para valorizar a presença de RGE assintomático.

Apesar disso, não existem dúvidas de que a DRGE é frequente nos asmáticos, e isso tem sido bem demonstrado em inúmeros estudos de prevalência. Duas revisões sistemáticas recentes indicam que a prevalência de sintomas de DRGE é substancialmente maior em adultos e em crianças com asma do que em controles.^(11,33) Em uma revisão de 28 estudos com adultos asmáticos, a prevalência média de sintomas de DRGE foi de 59,2%, enquanto, no grupo controle, essa foi de 38,1%. A prevalência de RGE diagnosticado por pHmetria nos asmáticos foi de 51%.⁽³³⁾ Em outra revisão, que incluiu 20 estudos com crianças asmáticas, a prevalência média de DRGE ajustada para a idade foi de 22,8% (Figura 1).⁽¹¹⁾

Os estudos de prevalência usando pHmetria de 24 h também demonstram que a ocorrência de RGE assintomático é comum em adultos e crianças com asma. Aliás, estima-se que apenas 5% de todos os RGE ácidos são sintomáticos.⁽³⁴⁾ Estima-se que 10-62% dos asmáticos têm RGE assintomático, e isso depende da gravidade da asma e da medida utilizada para avaliar os sintomas de RGE.⁽³⁴⁾ Isso também é verdadeiro para crianças. Vandenplas et al.,⁽¹⁾ durante a compilação da literatura para as diretrizes baseadas em evidências sobre DRGE da Sociedade de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica da América do Norte, revisaram 16 estudos, totalizando 683 crianças portadoras de asma persistente e com resultados de pHmetria

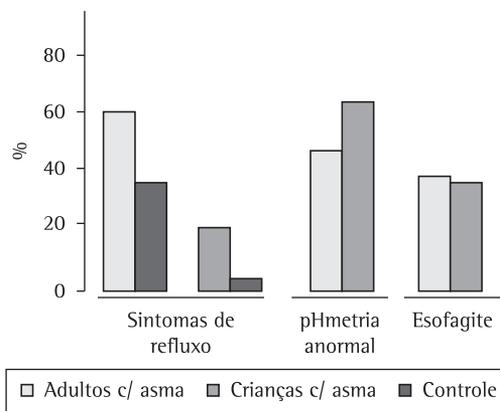


Figura 1 - Prevalência de sintomas de refluxo, pHmetria anormal e esofagite detectada por endoscopia digestiva em crianças e adultos portadores de asma.^a ^aDados retirados de Takkar et al.⁽¹¹⁾ e Havemann et al.⁽³³⁾

esofágica de 24 h anormais. Cerca de metade das crianças eram assintomáticas ou apresentavam poucos sintomas de RGE. Esses resultados estão alinhados com os de outro estudo⁽³⁵⁾ que, estudando 69 asmáticos com idade entre 1 a 5 anos, relatou uma prevalência de RGE assintomático em 31,8% dessas crianças.

Apesar disso, os estudos de prevalência não têm produzido evidências suficientes para esclarecer-se a relação entre asma e RGE é acidental ou causal.⁽³⁶⁾ Nem mesmo estudos longitudinais têm conseguido responder a essa pergunta. Por exemplo, Ruigómez et al.⁽³⁷⁾ investigaram a associação entre asma e DRGE em duas coortes de pacientes atendidos nos setores de atenção primária no Reino Unido. Os resultados demonstraram que, naquela população, os pacientes que foram diagnosticados com asma tiveram um risco significativamente maior de ser subsequentemente diagnosticados como tendo DRGE nos 3 anos seguintes, sendo esse risco maior no primeiro ano. Nesse aspecto, a conclusão daqueles autores⁽³⁷⁾ foi similar à dos autores das duas revisões sistemáticas anteriormente citadas.^(11,33) Contudo, pacientes portadores de DRGE não parecem ter um risco aumentado de desenvolver asma.^(11,33,37)

A demonstração da associação entre refluxo e HRVA assintomática, ou seja, hiperresponsividade sem sintomas de asma, também é intrigante e acrescenta outros questionamentos sobre causa e efeito da associação entre asma e RGE. Em adultos, um grupo de autores⁽³⁸⁾ constatou que 36% de pacientes com DRGE sem sintomas respiratórios apresentavam HRVA assintomática. Esses autores sugeriram que o RGE poderia estar associado ao aumento de HRVA assintomática. Esses resultados foram confirmados por outros autores,⁽³⁹⁾ que encontraram uma prevalência de 50% de HRVA em adultos portadores de DRGE, comparados com 27% no grupo controle.

Finalmente, a demonstração da relação entre asma e DRGE em estudos de tratamento também é difícil, uma vez que não existe um desfecho considerado como padrão ouro para determinar de forma longitudinal o efeito do RGE nos sintomas da asma e nas suas manifestações funcionais.⁽⁴⁰⁾ As principais razões apontadas para explicar a falta de consistência nos resultados dos estudos de tratamento de RGE na asma incluem as já anteriormente citadas, acrescidas da caracterização inadequada

dos pacientes com asma associada à ausência de diagnóstico objetivo da asma e sua gravidade, da diferença nos critérios diagnósticos de RGE, da ausência de critérios objetivos ou pelo menos bem definidos de melhora e da ausência de distinção do tipo e da gravidade do RGE.

Por esses motivos, não deve causar estranheza o fato de que os resultados de estudos intervencionistas medicamentosos ainda são conflitantes. Embora alguns estudos longitudinais em crianças^(41,42) ou em adultos asmáticos⁽⁴³⁾ portadores de DRGE demonstraram melhora dos sintomas de asma ou das alterações funcionais após o tratamento do RGE por períodos prolongados, outros estudos não demonstraram tal benefício.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ Essas evidências, contudo, ainda são consideradas insuficientes para definir se a asma predispõe ao RGE ou vice-versa.^(36,40)

Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais o RGE pode piorar a asma e vice-versa (Figura 2) também são motivos de debate. O RGE pode precipitar sintomas de asma, tanto via reflexo vagal, desencadeado pela simples presença de ácido no esôfago, como por microaspiração do conteúdo gástrico na traqueia. Por outro lado, acredita-se que a própria asma possa promover o RGE através da mudança da pressão intratorácica durante a respiração, via reflexo vagal, e pelo uso de medicamentos que alteram a pressão do esfíncter inferior do esôfago.⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾

Efeitos do RGE sobre a asma

Do ponto de vista teórico, o RGE pode afetar a asma basicamente através de dois mecanismos que podem ou não coexistir: a acidificação do

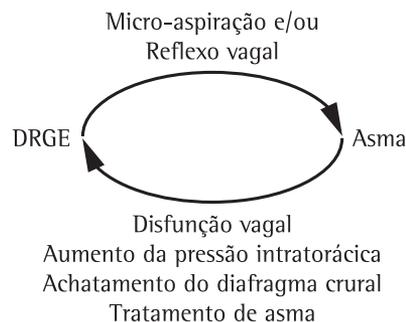


Figura 2 - Possíveis mecanismos que explicariam a maior prevalência de refluxo e de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) na asma.^a ^aAdaptado de Harding et al.⁽⁴⁹⁾

esôfago e a microaspiração traqueal do material refluido.

A teoria da acidificação do esôfago (teoria do reflexo) sugere que a simples presença de RGE ácido no esôfago resulta em estimulação vagal, com consequente broncoespasmo, uma vez que o esôfago e as vias aéreas têm a mesma origem embrionária e inervação autonômica através do vago.⁽⁴⁹⁾ Estudos recentes^(50,51) com infusão de ácido no esôfago de pacientes asmáticos, portadores ou não de DRGE, e medida da responsividade das vias aéreas não confirmam os resultados dos estudos anteriores,⁽⁵²⁾ que haviam demonstrado aumento da responsividade das vias aéreas e broncoconstrição após infusão de ácido no esôfago. Diferenças na velocidade de infusão, no volume de ácido infundido e na forma de medir a HRVA podem explicar essas discrepâncias.

Adicionalmente, os estudos experimentais em modelos animais também mostram resultados contraditórios pelas mesmas razões que os estudos em humanos, acrescido ao fato do uso, em algumas publicações, de ácido clorídrico em concentrações superiores àquelas encontradas em condições não experimentais.⁽⁵³⁻⁵⁶⁾ Apesar disso, estudos com acidificação do esôfago de animais têm demonstrado aumento da resistência das vias aéreas,⁽⁵⁴⁾ aumento da pressão traqueal⁽⁵⁴⁾ e extravasamento de líquido.⁽⁵⁵⁾

A teoria da microaspiração sustenta que a presença de RGE microaspirado para dentro da traqueia provoca um aumento na resistência das vias aéreas. Nesse sentido, um grupo de autores⁽⁵³⁾ estudou o efeito na perfusão do esôfago de cobaias controle e de cobaias com inflamação alérgica das vias aéreas utilizando ácido clorídrico. Esse procedimento, mesmo em grandes volumes, não alterou significativamente a resistência das vias aéreas dos dois grupos de cobaias. Em contraste, a administração intratraqueal de pequenos volumes de ácido clorídrico causou um aumento substancial da resistência das vias aéreas, mesmo no grupo controle. Os autores concluíram que a microaspiração traqueal seria o mecanismo mais provável para explicar os efeitos do RGE na asma. Alinhado com esses resultados, um estudo mais recente realizado em ratos⁽⁵⁶⁾ demonstrou que a aspiração traqueal de ácidos pode determinar o aparecimento de HRVA aguda, a qual se deve

à perda da integridade da barreira epitelial das vias aéreas.

Efeitos da asma sobre RGE

Do ponto de vista fisiopatológico, a asma pode predispor ao aparecimento de RGE através de diversos mecanismos que podem coexistir: aumento da pressão intratorácica, disfunção vagal, alteração na função do diafragma crural e diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior pelo tratamento da asma.⁽⁴⁹⁾ O papel desses mecanismos no aparecimento de RGE ainda é discutido.

Nos asmáticos, o gradiente de pressão entre o tórax e a cavidade abdominal pode estar aumentado. Ao final da expiração, o gradiente de pressão entre o esôfago e o estômago é de 4-5 mmHg.⁽⁵⁷⁾ A pressão normal do esfíncter esofágico inferior (10-35 mmHg) é suficiente para suportar esse gradiente. Na asma, na presença de broncoconstrição, especialmente nos casos graves, o aumento no gradiente de pressão entre o esôfago e o estômago pode suplantar a pressão do esfíncter esofágico inferior propiciando o RGE.⁽⁵⁸⁾

Por outro lado, é bem conhecido que asmáticos têm responsividade vagal aumentada. Assim, a asma também poderia influenciar o RGE através da desregulação autonômica, o que resultaria em diminuição do gradiente de pressão no esfíncter esofágico inferior, favorecendo episódios de RGE.⁽⁵⁹⁾

A alteração da função do diafragma crural também tem sido considerada como um mecanismo pelo qual a asma pode influenciar o RGE.⁽¹²⁾ Sabe-se que o diafragma crural contribui para o gradiente de pressão no esfíncter esofágico inferior, particularmente durante a inspiração. A hiperinsuflação associada à broncoconstrição na asma pode influenciar a função do diafragma crural por alterar a sua geometria.⁽⁵⁶⁾

Finalmente, embora se acredite que a presença de RGE na asma possa ser desencadeada ou potencializada pelo próprio tratamento da asma, particularmente com o uso de β_2 -agonistas adrenérgicos, teofilina ou altas doses de corticosteroides orais, os quais sabidamente alteram a pressão do esfíncter esofágico inferior, os resultados dos estudos testando o aumento de RGE por essas drogas também são controversos.⁽⁶⁰⁾

Considerações finais

Em suma, devido à escassez de estudos bem conduzidos, ainda não há evidências concretas de que a relação entre DRGE, asma e HRVA é causal e não apenas acidental. Isso se deve em parte às dificuldades metodológicas, que incluem dificuldades de confirmação do diagnóstico e dificuldades na mensuração da gravidade dessas condições. Por isso, apenas a partir da resolução dessas dificuldades é que estudos longitudinais bem conduzidos poderão explicar a natureza da relação entre asma e DRGE, assim como as implicações de intervenções terapêuticas na sua história natural. Portanto, esse é um campo de interesse aberto à pesquisa.

Referências

- Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(4):498-547.
- Sears MR. Natural history of asthma. In: Neffen HE, Baena-Cagnani CE, Fabri L, Holgate S, O'Byrne P, editors. *Asthma: A link between environment, immunology, and the airways.* Toronto: Hogrefe & Huber; 1999 p. 47-53.
- Vakil N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(6):759-64.
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710-7.
- Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(2):150-4.
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998;351(9111):1225-32.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004;59(5):469-78.
- Fischer GB, Camargos PA, Mocelin HT. The burden of asthma in children: a Latin American perspective. *Paediatr Respir Rev.* 2005;6(1):8-13.
- Pitrez PM, Stein RT. Asthma in Latin America: the dawn of a new epidemic. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(5):378-83.
- Solé D, Melo KC, Camelo-Nunes IC, Freitas LS, Britto M, Rosário NA, et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. *J Trop Pediatr.* 2007;53(1):13-21.
- Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics.* 2010;125(4):e925-30.
- Boeckxstaens GE. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(2):149-60.
- Emerenziani S, Sifrim D. New developments in detection of gastroesophageal reflux. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21(4):450-3.
- Moraes-Filho JP, Navarro-Rodríguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(1):99-115.
- Francavilla R, Magistà AM, Bucci N, Villirillo A, Boscarelli G, Mappa L, et al. Comparison of esophageal pH and multichannel intraluminal impedance testing in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(2):154-60.
- Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GN, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease--the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion.* 2009;80(2):74-88.
- Junqueira JC, Penna FJ. Nasopharyngeal pH and gastroesophageal reflux in children with chronic respiratory disease. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(3):225-32.
- Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010;138(2 Suppl):4S-10S.
- Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2009.
- Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010;138(2 Suppl):18S-24S.
- Verma VK, Cockcroft DW, Dosman JA. Airway responsiveness to inhaled histamine in chronic obstructive airways disease. *Chronic bronchitis vs emphysema. Chest.* 1988;94(3):457-61.
- Brannan JD. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010;138(2 Suppl):11S-17S.
- van den Nieuwenhof L, Schermer T, Heijdra Y, Bottema B, Akkermans R, Folgering H, et al. Are asymptomatic airway hyperresponsiveness and allergy risk factors for asthma? A longitudinal study. *Eur Respir J.* 2008;32(1):70-6.
- Büchle G, Genuneit J, Weinmayr G, Björkstén B, Gehring U, von Mutius E, et al. International variations in bronchial responsiveness in children: findings from ISAAC phase two. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(8):796-806.
- Liem JJ, Kozyrskyj AL, Cockcroft DW, Becker AB. Diagnosing asthma in children: what is the role for methacholine bronchoprovocation testing? *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(5):481-9.
- Owby DR, Peterson EL, Johnson CC. Factors related to methacholine airway responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1578-83.

27. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness in childhood: a longitudinal population study. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(3):164-71.
28. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet.* 2008;372(9643):1058-64.
29. Pin I, Radford S, Kolendowicz R, Jennings B, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J.* 1993;6(9):1249-56.
30. Kiljander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest.* 2004;126(5):1490-4.
31. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest.* 1999;115(3):654-9.
32. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest.* 1998;114(1):275-83.
33. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut.* 2007;56(12):1654-64.
34. Fass R, Dickman R. Clinical consequences of silent gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8(3):195-201.
35. Teixeira BC, Norton RC, Penna FJ, Camargos PA, Lasmar LM, Macedo AV. Gastroesophageal reflux and asthma in childhood: a study on their relationship using esophageal PH monitoring. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(6):535-40.
36. Labenz J. Facts and fantasies in extra-oesophageal symptoms in GORD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(6):893-904.
37. Ruigómez A, Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S, Thomas M, Price D. Gastroesophageal reflux disease and asthma: a longitudinal study in UK general practice. *Chest.* 2005;128(1):85-93.
38. Bagnato GF, Gulli S, Giacobbe O, De Pasquale R, Purello D'Ambrosio F. Bronchial hyperresponsiveness in subjects with gastroesophageal reflux. *Respiration.* 2000;67(5):507-9.
39. Lapa MS, Rodrigues Jr RR, Fiss E. Bronchial hyperreactivity in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol.* 2005;31(4):286-91.
40. Asano K, Suzuki H. Silent acid reflux and asthma control. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1551-3.
41. Khoshoo V, Mohnot N, Haydel R Jr, Saturno E, Edell D, Kobernick A. Bronchial hyperreactivity in non-atopic children with asthma and reflux: effect of anti-reflux treatment. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1070-4.
42. dos Santos LH, Ribeiro IO, Sánchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PF. Evaluation of pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: a randomized prospective double-blind placebo-controlled study. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):119-27.
43. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(10):1091-7.
44. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1487-99.
45. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(10):1042-8.
46. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(1):1-5.
47. Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 3A:55S-59S.
48. Martins MA. Asthma and gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):XI-XII.
49. Harding SM. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25(1):131-48.
50. Araujo AC, Aprile LR, Dantas RO, Terra-Filho J, Vianna EO. Bronchial responsiveness during esophageal acid infusion. *Lung.* 2008;186(2):123-8.
51. Araujo AC, Aprile RL, Dantas RO, Terra-Filho J, Martins MA, Vianna EO. The effect of esophageal acidification on bronchial obstruction in individuals with asthma with gastroesophageal reflux. *J Bras. Pneumol.* 2005;31(1):13-9.
52. Wu DN, Tanifuji Y, Kobayashi H, Yamauchi K, Kato C, Suzuki K, et al. Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest.* 2000;118(6):1553-6.
53. Lopes FD, Alvarenga GS, Quiles R, Dorna MB, Vieira JE, Dolhnikoff M, et al. Pulmonary responses to tracheal or esophageal acidification in guinea pigs with airway inflammation. *J Appl Physiol.* 2002;93(3):842-7.
54. Lang IM, Haworth ST, Medda BK, Roerig DL, Forster HV, Shaker R. Airway responses to esophageal acidification. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(1):R211-9.
55. Hamamoto J, Kohroggi H, Kawano O, Iwagoe H, Fujii K, Hirata N, et al. Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. *J Appl Physiol.* 1997;82(3):738-45.
56. Allen GB, Leclair TR, von Reyn J, Larrabee YC, Cloutier ME, Irvin CG, et al. Acid aspiration-induced airways hyperresponsiveness in mice. *J Appl Physiol.* 2009;107(6):1763-70.
57. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med.* 1997;336(13):924-32.
58. Zerbib F, Guisset O, Lamouliatte H, Quinton A, Galmiche JP, Tunon-De-Lara JM. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(9):1206-11.
59. Lodi U, Harding SM, Coghlan HC, Guzzo MR, Walker LH. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest.* 1997;111(1):65-70.
60. Field SK. Gastroesophageal reflux and asthma: can the paradox be explained? *Can Respir J.* 2000;7(2):167-76.

Sobre os autores

Jaqueline Cavalcanti de Albuquerque Ratier

Mestranda. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Emilio Pizzichini

Chefe da Disciplina e do Serviço de Pneumologia. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Marcia Pizzichini

Coordenadora. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.