

Exacerbações de DPOC e sintomas de refluxo gastroesofágico: revisão sistemática e meta-análise*

Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis

Thiago Mamôru Sakae, Márcia Margaret Menezes Pizzichini,
Paulo José Zimmermann Teixeira, Rosemeri Maurici da Silva,
Daisson José Trevisol, Emilio Pizzichini

Resumo

Objetivo: Examinar a relação entre refluxo gastroesofágico (RGE) e exacerbações da DPOC. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de artigos publicados até dezembro de 2012 utilizando várias bases de dados. Os critérios de elegibilidade incluíram estudos sobre DPOC, exacerbações da DPOC e RGE que comparavam ao menos dois grupos (DPOC vs. controle ou RGE vs. controle) e descrevendo riscos relativos (RR), razões de prevalência ou ORs e respectivos IC95% (ou com dados que permitissem o seu cálculo) para a associação entre RGE e DPOC, assim como taxas de exacerbações. Os dados foram coletados com um formulário padronizado que incluía o tipo de estudo; critérios para diagnóstico de RGE; idade e gênero dos participantes; número de participantes; método de randomização; escores de gravidade; métodos de avaliação dos sintomas de RGE; critérios de definição de exacerbação; taxa de exacerbações (hospitalizações, visitas à emergência, consultas não programadas, uso de prednisona e uso de antibióticos); sintomas de RGE no grupo DPOC vs. controles; média de exacerbações da DPOC (com sintomas vs. sem sintomas); frequência anual de exacerbações; tratamento para RGE; e gravidade da obstrução. **Resultados:** O RGE foi claramente identificado como um fator de risco para exacerbações da DPOC (RR = 7,57; IC95%: 3,84-14,94), com um aumento na média de exacerbações por ano (diferença média: 0,79; IC95%: 0,22-1,36). Houve uma prevalência significativamente maior de RGE em pacientes com DPOC do que naqueles sem DPOC (RR = 13,06; IC95%: 3,64-46,87; $p < 0,001$). **Conclusões:** O RGE é um fator de risco para exacerbações da DPOC. O papel do RGE no manejo da DPOC deve ser mais profundamente investigado.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Refluxo gastroesofágico; Metanálise; Fatores de risco; Medicina baseada em evidências.

Abstract

Objective: To examine the relationship between gastroesophageal reflux (GER) and COPD exacerbations. **Methods:** We conducted a systematic search of various electronic databases for articles published up through December of 2012. Studies considered eligible for inclusion were those dealing with COPD, COPD exacerbations, and GER; comparing at least two groups (COPD vs. controls or GER vs. controls); and describing relative risks (RRs) and prevalence ratios—or ORs and their respective 95% CIs (or presenting enough data to allow further calculations) for the association between GER and COPD—as well as exacerbation rates. Using a standardized form, we extracted data related to the study design; criteria for GER diagnosis; age, gender, and number of participants; randomization method; severity scores; methods of evaluating GER symptoms; criteria for defining exacerbations; exacerbation rates (hospitalizations, ER visits, unscheduled clinic visits, prednisone use, and antibiotic use); GER symptoms in COPD group vs. controls; mean number of COPD exacerbations (with symptoms vs. without symptoms); annual frequency of exacerbations; GER treatment; and severity of airflow obstruction. **Results:** Overall, GER was clearly identified as a risk factor for COPD exacerbations (RR = 7.57; 95% CI: 3.84-14.94), with an increased mean number of exacerbations per year (mean difference: 0.79; 95% CI: 0.22-1.36). The prevalence of GER was significantly higher in patients with COPD than in those without (RR = 13.06; 95% CI: 3.64-46.87; $p < 0.001$). **Conclusions:** GER is a risk factor for COPD exacerbations. The role of GER in COPD management should be studied in greater detail.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Gastroesophageal reflux; Meta-analysis; Risk factors; Evidence-based medicine.

* Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

Endereço para correspondência: Emilio Pizzichini. Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário Campus Universitário, Trindade, CEP 88040-970, Florianópolis, SC, Brasil.

Tel./Fax: 55 48 3234-7711. Email: pizzichi@matrix.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 10/1/2013. Aprovado, após revisão, em 1/2/2013.

Introdução

As exacerbações da DPOC são eventos críticos na história natural e no manejo da doença, pois estão relacionadas a piora da qualidade de vida,^(1,2) declínio acelerado da função pulmonar,^(1,2) hospitalizações,⁽²⁻⁵⁾ aumento do risco de morte^(1,3,5) e uso intenso de recursos de saúde.^(1,3,4) Embora as exacerbações tenham um impacto negativo no curso natural da doença, pouco se sabe sobre suas causas.^(2,5)

Estudos recentes têm sugerido que os principais fatores determinantes de exacerbações da DPOC são história de exacerbações,^(2,4) baixo nível de atividade física,⁽⁴⁾ gravidade da doença^(2,4,5) e presença de comorbidades, tais como refluxo gastroesofágico (RGE), insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana e insuficiência renal/hepática crônica.^(4,6-8) No entanto, o papel do RGE nesse cenário ainda não está claro.

Aproximadamente metade da população adulta dos países industrializados tem experiência pessoal de sintomas de RGE, e 20-30% sofrem de doença do RGE (DRGE).⁽⁹⁾ Presumivelmente, a DRGE é a doença mais comum do trato digestivo.^(9,10) A DRGE piora o controle da asma, devido ao reflexo esôfago-brônquico,^(11,12) e aumenta a reatividade brônquica.^(11,13,14) Além disso, a DRGE é um fator determinante de microaspiração.^(14,15) Há também relatos de que o RGE é acompanhado de inflamação neutrofílica das vias aéreas,⁽¹⁶⁾ e a DPOC tem o mesmo tipo de inflamação,⁽¹⁷⁾ que por sua vez pode ser aumentada por essa associação. Além disso, a microaspiração do conteúdo gástrico e o broncoespasmo induzido pelo nervo vago devido à irritação do esôfago causada pelo ácido gástrico podem contribuir para a associação entre RGE e doença pulmonar/sintomas pulmonares.^(4,15,18)

A associação entre RGE e exacerbação da DPOC ainda não está clara.^(15,19) Uma explicação é que o RGE contribui para as exacerbações da DPOC, pois aumenta a inflamação das vias aéreas. Portanto, o objetivo desta meta-análise foi avaliar o impacto do RGE nas exacerbações da DPOC.

Métodos

Fizemos uma busca sistemática nos seguintes bancos de dados: Medline (PubMed, de 1966 a dezembro de 2012); EMBASE (de 1974 a dezembro de 2012); *Cochrane Controlled Trials Register*

(1960-2007) e LILACS (de 1982 a dezembro de 2012). Criamos três grupos de descritores, usando as conjunções “OR” e “AND” dentro de cada grupo e entre os grupos, respectivamente. Usamos os seguintes descritores no primeiro grupo: “COPD”, “chronic bronchitis” e “emphysema”. Para a variável explicativa, o segundo grupo compreendeu os termos “GERD”, “GORD”, “GOR”, “gastroesophageal reflux”, “gastro esophageal reflux”, “gastroesophageal reflux disease”, “gastro esophageal reflux disease”, “gastroesophageal reflux”, “gastro oesophageal reflux”, “gastroesophageal reflux disease”, “gastro oesophageal reflux disease”, “laryngopharyngeal reflux” e “swallowing”. O terceiro grupo de descritores foi usado para restringir o delineamento dos estudos: “cohort”, “prospective”, “retrospective”, “clinical trial”, “cross sectional” ou “case-control”. As referências bibliográficas de todos os artigos selecionados também foram pesquisadas, mesmo que não tivessem sido identificadas pela busca nos bancos de dados.

Crerios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para a seleção de artigos foram os seguintes: artigos publicados em inglês, espanhol ou português; artigos sobre pacientes com DPOC (definida de acordo com os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*),⁽¹⁾ enfisema ou bronquite crônica; artigos que relatassem a taxa de exacerbações da DPOC, definidas pelo número de hospitalizações, atendimentos de emergência e consultas não programadas, bem como pela necessidade de uso de prednisona/antibióticos ou pelos critérios descritos por Anthonisen et al.⁽²⁰⁾; artigos que comparassem pelo menos dois grupos (DPOC vs. controle ou RGE vs. controle); artigos que descrevessem o risco relativo, a razão de prevalência, ou a OR da associação entre RGE e DPOC com os respectivos IC95% ou com dados suficientes para que fizéssemos os cálculos necessários e artigos que relatassem taxas de exacerbações e respectivos IC95% ou dados suficientes para que fizéssemos os cálculos necessários. Não estabelecemos nenhum limite de idade nem impusemos restrições à definição de RGE.

De forma independente, dois revisores avaliaram os títulos e resumos das citações identificadas e obtiveram o texto integral de todos os artigos que julgaram elegíveis. Também de forma independente, os revisores aplicaram

os critérios de elegibilidade à seção Métodos de ensaios elegíveis. Discordâncias foram resolvidas por meio de discussões com um terceiro revisor.

Abstração de dados

A abstração de dados foi realizada de forma independente por dois revisores, que usaram um protocolo adaptado do estudo de Vandembroucke et al.⁽²¹⁾

Coleta e análise de dados

Os dados foram analisados com o *freeware* MIX, versão 1.7.⁽²²⁾ Agrupamos os estudos incluídos para obter a razão de risco (RR) ou a OR para as exacerbações da DPOC e a média de exacerbações por ano com seus respectivos IC95% ou ep.

Seleção de revisões

Extração e gerenciamento de dados

Os dados foram extraídos por meio de um formulário padronizado e incluíram o tipo de estudo, os critérios para o diagnóstico de RGE (pHmetria ou questionários), a idade e o sexo dos participantes, o número de participantes, o método de randomização, escores de gravidade (ou seja, a classificação da DPOC), métodos de avaliação dos sintomas de RGE, critérios para a definição de exacerbação, taxa de exacerbações (hospitalizações, atendimentos de emergência, consultas não programadas, uso de prednisona e uso de antibióticos), sintomas de RGE em grupo de pacientes com DPOC vs. controles, a média de exacerbações da DPOC (com sintomas vs. sem sintomas), a frequência anual de exacerbações, o tratamento do RGE e a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo.

Avaliação da qualidade metodológica das revisões incluídas

Síntese dos dados

Apresentamos todas as estimativas pontuais como RR ou média \pm ep. Usamos gráficos de floresta (*forest plots*) para exibir os resultados. Os ensaios selecionados foram combinados por meio do *freeware* MIX.⁽²²⁾ Para as variáveis dicotômicas, calculamos a RR de efeito fixo e os respectivos IC95% para estudos individuais.

Calculamos a diferença média com IC95% para as variáveis contínuas. Quando os dp foram relatados, nós os usamos para calcular o ep, por meio da seguinte fórmula:

$$dp = ep \times RQ(N) \quad (1)$$

onde RQ(N) é a raiz quadrada de N.

Caso os dp não estivessem disponíveis para as variáveis contínuas, transformamos os IC95% em ep por meio da seguinte fórmula:

$$ep = (\text{limite superior do IC95\%} - \text{limite inferior do IC95\%}) \div (1,96 \times 2) \quad (2)$$

Além disso, a OR foi adaptada ao risco relativo por meio da seguinte fórmula⁽²³⁾:

$$\text{Risco relativo} = \frac{OR}{(1 - Po) + (Po \times OR)} \quad (3)$$

onde Po é a prevalência observada.

Quantificamos as inconsistências entre as estimativas combinadas por meio da seguinte fórmula:

$$I^2 = [(Q - gl)/Q] \times 100\% \quad (4)$$

na qual Q é o qui-quadrado e gl representa seus graus de liberdade.

Isso ilustra a porcentagem de variabilidade, que efetivamente revela estimativas resultantes da heterogeneidade, e não de um erro amostral.⁽²⁴⁾ Se havia heterogeneidade, um modelo de efeitos aleatórios era usado. Realizamos análises de sensibilidade por meio da comparação entre o modelo de efeitos aleatórios e o modelo de efeito fixo. O potencial de viés de publicação foi avaliado por meio do teste de Egger e de gráficos de funil (*funnel plots*).

Resultados

As buscas nos bancos de dados eletrônicos identificaram um total de 543 artigos. A revisão dos títulos e resumos resultou na exclusão de 507 artigos. A revisão dos títulos rendeu 36 artigos, os quais foram examinados. Dos 36 artigos remanescentes, alguns foram ainda excluídos pelos seguintes motivos: informações ausentes a respeito de DPOC, RGE, ou exacerbações⁽²⁵⁻³²⁾; artigos de revisão^(6,12,15,33-37); falta de dados adequados para a meta-análise^(18,28,38-42); e critérios de inclusão/exclusão que fizeram com que o estudo não fosse representativo da população.⁽⁴³⁾ Em seguida, uma revisão dos resumos e dos textos integrais rendeu 11 artigos, que pareciam preencher os critérios

de inclusão. Dos 11 artigos, 7 preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na análise (Figura 1).^(4,19,44-48) As características dos estudos incluídos na meta-análise são apresentadas na Tabela 1. Não foram incluídos estudos não publicados ou em andamento.

Aumento do risco de exacerbações da DPOC em pacientes com RGE

Encontramos um elevado risco de exacerbações da DPOC em pacientes com RGE por meio do cálculo da RR de exacerbações da DPOC entre pacientes com RGE e aqueles sem. Os pacientes com RGE apresentaram risco de exacerbação sete vezes maior do que aqueles sem RGE (RR = 7,57; IC95%: 3,84-14,94; $z = 5,83$; $t^2 = 0,0$; $p < 0,0001$). Usamos um modelo de efeito fixo, cujo uso se justifica pela baixa heterogeneidade ($Q = 1,07$; $I^2 = 0,0$; $p = 0,89$) dos estudos (Figura 2). A análise incluiu 341 pacientes de todos os estudos.

Examinamos ainda o aumento do número de exacerbações da DPOC em pacientes com RGE. Nessa análise, usamos um modelo de efeitos aleatórios em vez de um modelo de efeito fixo, em virtude da grande heterogeneidade ($Q = 9,95$; $p < 0,04$; $I^2 = 59,8\%$). Os pacientes com RGE apresentaram mais exacerbações por ano (diferença média = 0,79; IC95%: 0,22-1,36; $z = 2,69$; $t^2 = 0,23$; $p < 0,007$) do que aqueles sem RGE (Figura 3). A análise incluiu 2.418 pacientes de todos os estudos.

Associação entre RGE e DPOC

A fim de determinar a associação entre RGE e DPOC, usamos um modelo de efeito fixo ($Q = 0,39$; $p = 0,94$). A análise combinada revelou uma prevalência significativamente maior de RGE em pacientes com DPOC do que naqueles sem DPOC (RR = 13,06; IC95%: 3,64-46,87; $z = 3,94$; $t^2 = 0,0$; $p < 0,001$; Figura 4). A análise incluiu 476 pacientes de todos os estudos.

Discussão

A presente revisão sistemática com meta-análise mostrou que o RGE é um fator de risco para exacerbações da DPOC com base no maior risco de exacerbações e no aumento do número de exacerbações por ano nesses pacientes. Além disso, nossa análise mostrou uma associação significativa entre sintomas de RGE e diagnóstico

de DPOC. Essa associação é corroborada pelo aumento da frequência de exacerbações por ano em pacientes com RGE.

Esta é a primeira meta-análise a investigar o papel do RGE como fator de risco de exacerbações da DPOC. As principais questões sobre o efeito do RGE nas exacerbações da DPOC são como as exacerbações são determinadas ou definidas e se tais determinações são realizadas de forma prospectiva ou retrospectiva. Estudos retrospectivos recentes^(47,48) sugeriram que os sintomas de RGE se associaram a exacerbações; no entanto, nesses estudos, solicitou-se aos participantes que relatassem o número de exacerbações ocorridas no ano anterior, uma abordagem que poderia resultar em um viés de memória. Para resolver esse tipo de problema, outros estudos^(19,45) usaram um sistema de coleta de dados baseado em questionário, que nos permitiu identificar as exacerbações de acordo com uma definição mais confiável de exacerbação de DPOC, como os critérios modificados por Anthonisen et al.⁽²⁰⁾ As análises prospectivas de Terada et al.⁽¹⁹⁾ e Hurst et al.⁽⁴⁾ apresentaram as informações mais confiáveis sobre exacerbações e foram os estudos mais influentes nos gráficos de floresta (*forest plots*) sobre o risco de exacerbações da DPOC associadas a RGE (Figura 5).

Quando foram usados critérios menos rígidos para a definição de exacerbação, encontramos um aumento da frequência de exacerbações em pacientes com RGE. Foi realizada uma análise preliminar de estudos com critérios menos rígidos,^(40,41,48) a qual demonstrou uma tendência semelhante do risco de exacerbações (RR = 7,68), um aumento semelhante da frequência de exacerbações (aumento médio = 1,02 por ano) em pacientes com RGE e um aumento semelhante do risco de RGE associado a DPOC (RR = 2,82) em comparação com os resultados obtidos em nossa análise final (dados não apresentados). Embora apenas um estudo⁽⁴⁴⁾ tenha usado a pHmetria como padrão ouro para o diagnóstico de RGE, o risco de exacerbações e RGE em pacientes com DPOC apresentou boa homogeneidade nos estudos.

As exacerbações da DPOC são um desfecho importante na história natural da doença,^(29,49-52) não só porque representam um fardo econômico considerável,⁽⁵³⁾ mas, mais importante, porque repetidas exacerbações da DPOC podem deteriorar a qualidade de vida relacionada à saúde, acelerar

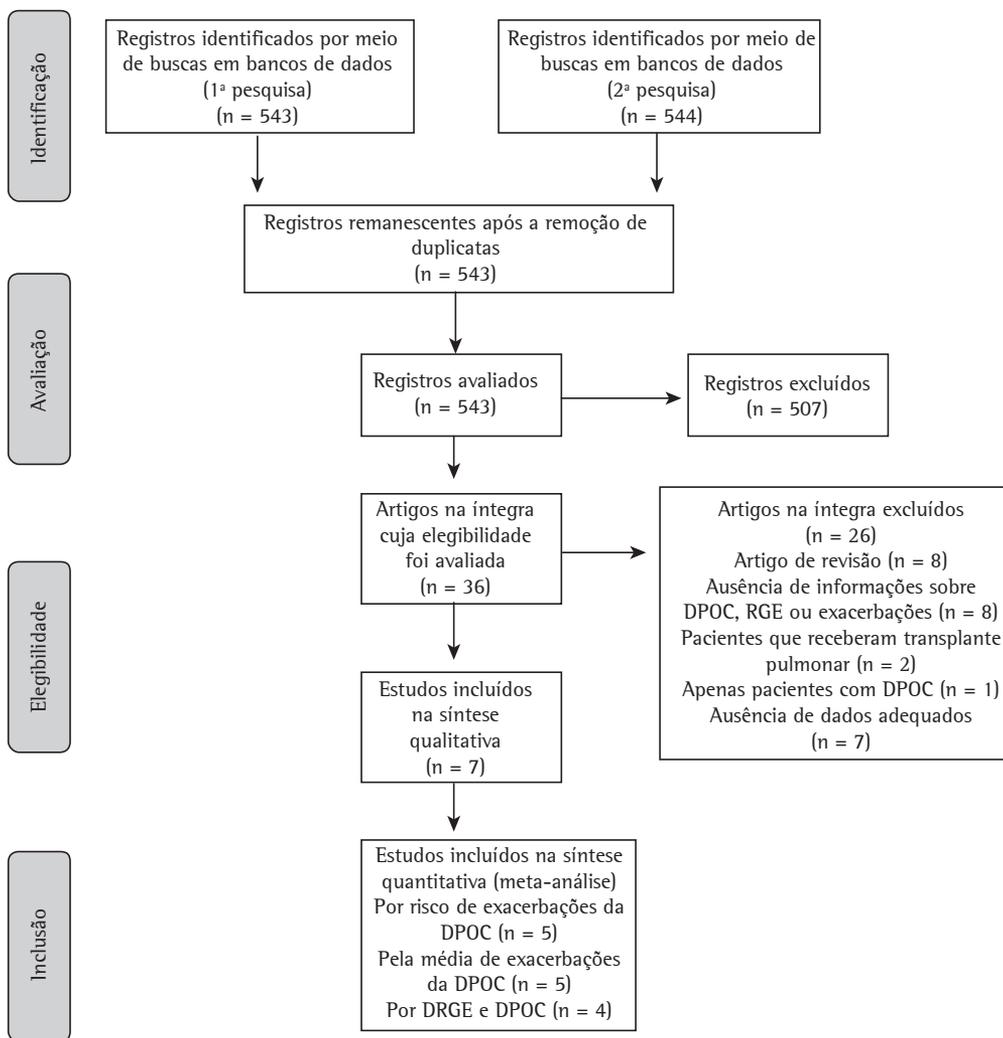


Figura 1 – Fluxograma da seleção de estudos. (D)RGE: (doença do) refluxo gastroesofágico.

a progressão da doença⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ e levar a morte prematura.^(3,50,52)

Com o tempo, as exacerbações da DPOC tornam-se mais frequentes e mais graves, e isso está associado a um comprometimento funcional cada vez maior.⁽⁵²⁾ Os fatores de risco de exacerbações repetidas incluem VEF₁ baixo antes do tratamento,^(4,49,51) aumento do uso de broncodilatadores ou corticosteroides,^(4,48) exacerbações prévias (mais de duas nos últimos dois anos),^(4,49) uso prévio de antibióticos^(4,51) e presença de comorbidades.^(4,29)

Estudos têm relatado taxas de mortalidade hospitalar de 11-24%⁽¹⁷⁾ e de 35,6%⁽⁵⁰⁾ após dois anos. Pacientes com exacerbações frequentes apresentaram as maiores taxas de mortalidade (p < 0,001), com um risco de morte 4,3 vezes maior

do que o dos pacientes que não necessitaram de tratamento hospitalar.⁽⁵¹⁾ Assim, a exacerbação em si pode ser um fator significativo associado ao aumento da mortalidade em pacientes com DPOC; no entanto, a gravidade da doença de base pode influenciar o desfecho nos pacientes. Alguns estudos^(4,19,45,47,48) demonstraram um aumento do número de exacerbações por ano relacionado ao RGE, porém sua associação independente com o RGE ainda precisa ser testada por meio de análise multivariada controlada adequadamente.⁽²⁵⁾

Outra questão é a falta de um padrão ouro ou de medidas objetivas para diagnosticar RGE nos diferentes estudos, o que torna difícil selecionar estudos e homogeneizar os dados sobre o diagnóstico de RGE. A falta de um padrão ouro pode superestimar ou subestimar o RGE em

algumas populações ou amostras. Pacientes com doenças respiratórias frequentemente experimentam um desconforto no peito que pode ser confundido com sintomas de refluxo, principalmente pirose, levando a uma superestimação dos sintomas

de refluxo. De acordo com Sweet et al.,⁽⁶⁾ os sintomas típicos de refluxo (pirose, regurgitação e disfagia), têm correlação limitada com o refluxo medido objetivamente, atingindo uma sensibilidade de 89,5% e uma especificidade de

Tabela 1 – Características dos sete estudos incluídos na presente meta-análise.

Estudo	Características do estudo	Resultados	Comentários
Hurst et al. ⁽⁴⁾	Estudo de coorte de base populacional; 2.138 pacientes com DPOC; estágio 2 a 4 de acordo com critérios da GOLD; mulheres/homens: 35%/65%; média de idade = 63 anos; sintomas autorrelatados e história de RGE ou pirose.	Média de exacerbações da DPOC: grupo RGE = 1,41 por pessoa por ano; grupo sem RGE = 1,11 por pessoa por ano; risco de exacerbações no primeiro ano: OR = 1,69 (IC95%: 1,38-2,06).	Estudo <i>Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints</i> (ECLIPSE, Avaliação Longitudinal da DPOC para Identificar Desfechos Indiretos Preditivos).
Terada et al. ⁽⁴⁵⁾	Amostra da população; 67 pacientes com DPOC e 19 controles; ambos os gêneros.	Número de exacerbações: grupo DPOC = 2,82 (IC95%: 1,92-3,72) por ano; controles = 1,56 (IC95%: 0,92-2,19) por ano; risco de RGE para exacerbações da DPOC: RR = 6,24 (IC95%: 0,90-43,34); na análise multivariada, alterações no reflexo de deglutição associaram-se a ≥ 3 exacerbações por ano; p = 0,01).	Alterações no reflexo de deglutição: DPOC (22/67), controles (1/19; p = 0,02).
Eryuksel et al. ⁽⁴⁸⁾	29 pacientes com DPOC (critérios da ATS); critérios de RLF: <i>reflux symptoms index</i> (índice de sintomas de refluxo) de Belafsky et al., <i>reflux finding score</i> (escala de achados endolaringeos de refluxo) de Belafsky et al. e laringoscopia indireta.	13/29 pacientes com RLF (44%); número de exacerbações no ano anterior: RGE (ou RLF) = 1,38 \pm 1,5; sem RGE (ou sem RLF) = 1,06 \pm 1,06.	Escala de sintomas de DPOC: os pacientes responderam a perguntas sobre a gravidade da dispneia, tosse, sibilância e a frequência de uso de β_2 -agonista de curta duração durante o último mês. Definição de exacerbação da DPOC: qualquer piora da dispneia, aumento da quantidade de escarro ou alteração da cor do escarro durante o ano anterior. A frequência de exacerbações em cada participante foi coletada retrospectivamente. No momento basal, os grupos foram semelhantes no que tange à incidência de uso de antibióticos (p = 0,652), uso de esteroides (p = 0,267), atendimentos de emergência (p = 0,677), consultas ambulatoriais (p = 0,620), hospitalizações (p = 0,448) exacerbações (p = 0,52) durante o ano anterior.

Tabela 1 – Continuação...

Estudo	Características do estudo	Resultados	Comentários
Terada et al. ⁽¹⁹⁾	Estudo prospectivo e retrospectivo; 82 pacientes com DPOC e 40 controles pareados; DPOC de moderada a grave (critérios da GOLD); sintomas avaliados por meio de um questionário (FSSG), durante 6 meses; a definição de exacerbação baseou-se nos critérios de Anthonisen et al. ⁽²⁰⁾	Análise simples: sintomas de RGE vs. exacerbação da COPD: RR = 1,93 (p < 0,01); média de exacerbações da DPOC (retrospectiva - ano anterior): com sintomas de RGE: 1,73 ± 1,58; sem sintomas de RGE: 0,70 ± 1,20. 6 meses adicionais de pesquisa: os sintomas de RGE também se associaram significativamente à frequência anual; a frequência foi de 2,6 ± 2,0 nos indivíduos com sintomas de RGE e 1,5 ± 1,7 naqueles sem tais sintomas (p = 0,048). Os sintomas de DRGE relacionaram-se significativamente a exacerbações frequentes (≥ 3 episódios por ano; RR = 2,18; IC95%: 1,10-5,70; p = 0,046). Sintomas de RGE vs. DPOC: RR = 2,15 (IC95%: 0,88-5,25).	Sintomas de RGE: 22/82 (COPD), 5/40 (controles). Frequência de exacerbações associadas à pontuação na FSSG (p = 0,03; r = 0,24). O pH do CAE foi significativamente menor nos indivíduos com sintomas de RGE do que naqueles sem tais sintomas (6,47 ± 1,22 vs. 7,17 ± 1,05; p = 0,02) tanto nos pacientes com DPOC como nos controles (6,34 ± 1,22 vs. 7,22 ± 0,53; p = 0,03). Regressão múltipla: associação entre sintomas de DRGE e ocorrência de exacerbações (RR = 6,55).
Rascon-Aguillar et al. ⁽⁴⁷⁾	Definição de RGE: pirose e/ou regurgitação ácida semanalmente. Pacientes com DPOC: relação VEF ₁ /CVF < 70%; 91 pacientes: Perda de seguimento em 5 pacientes, 1 duas vezes; total: 86 pacientes (32 RGE+, 54 RGE-) GER+ = 37% da amostra.	Exacerbações/ano (grupo RGE+ vs. grupo RGE-) = 3,2 ± 3,1; ep = 0,548 vs. 1,6 ± 1,6; ep = 0,21 (p = 0,02; RR = 2,0; ep = 2,60). Os pacientes com sintomas semanais de RGE tiveram um número significativamente maior de hospitalizações por DPOC do que aqueles sem sintomas semanais de RGE (p = 0,007). Todos os tipos de exacerbações também aumentaram significativamente no grupo com sintomas semanais de RGE, exceto pelo uso de prednisona, que apresentou apenas um aumento da tendência numérica.	Uma subanálise dos pacientes que receberam terapia antirefluxo demonstrou que a média de exacerbações da DPOC foi 1,6 ± 0,9 exacerbações/ano nos pacientes que recebiam IBP e apresentavam RGE controlado ou não sintomático e 3,7 ± 3,3 exacerbações/ano naqueles que recebiam IBP e tinham RGE sintomático (p = 0,09), indicando uma tendência a um número maior de exacerbações anuais.
Phulpoto et al. ⁽⁴⁶⁾	Estudo caso-controle prospectivo; 100 pacientes com DPOC, 150 controles.	Pacientes com RGE: grupo DPOC, 25%; controles, 9,33%; p = 0,001. RGE e DPOC: RR = 2,68 (IC95%: 1,47-4,90).	Sintomas de RGE vs. VEF ₁ reduzido (25% vs. 0%; p = 0,001).
Casanova et al. ⁽⁴⁴⁾	42 homens com DPOC, 16 voluntários; pHmetria de 24 h para o diagnóstico de DRGE.	RGE: 26/42 pacientes com DPOC (62%) e 3/16 controles (19%); RR = 3,30 (IC95%: 1,16-9,41).	58% apresentaram sintomas de RGE; a diminuição da saturação coincidiu com a acidez esofágica em 40% dos indivíduos do grupo RGE.

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; (D)RGE: (doença do) refluxo gastroesofágico; RR: risco relativo; RLF: refluxo laringofaríngeo; ATS: *American Thoracic Society*; FSSG: *frequency scale for the symptoms of gastroesophageal reflux disease* (escala de frequência dos sintomas de doença do refluxo gastroesofágico); CAE: condensado do ar exalado; e IBP: inibidores de bomba de prótons.

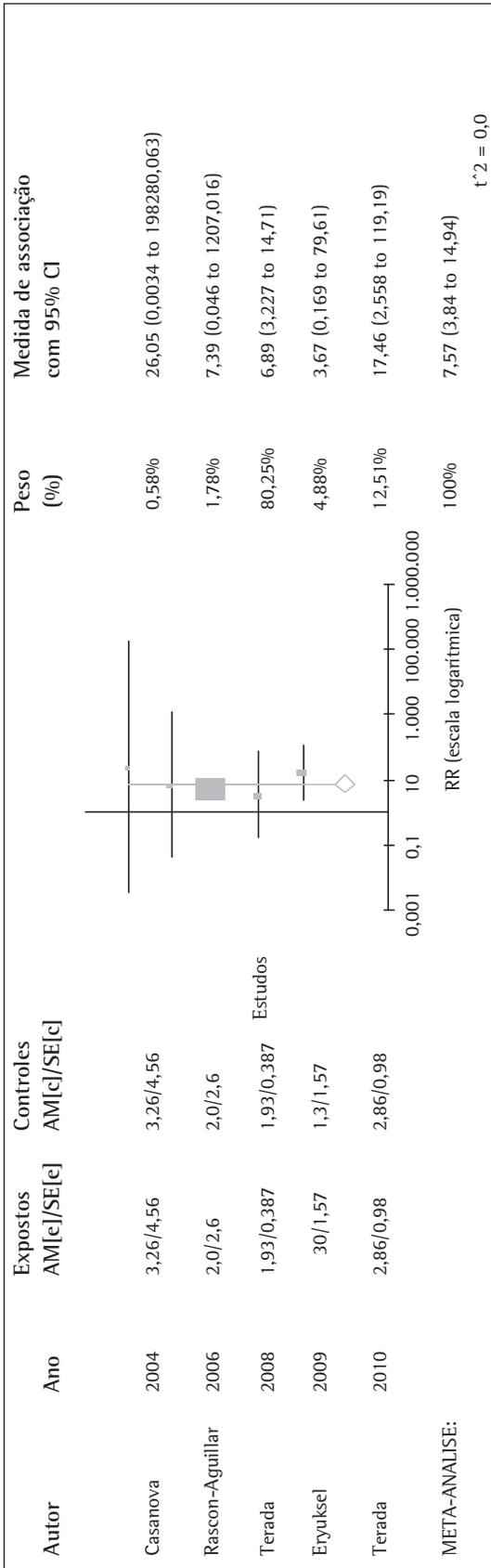


Figura 2 – Risco de exacerbações da DPOC de acordo com refluxo gastroesofágico. RR: risco relativo.

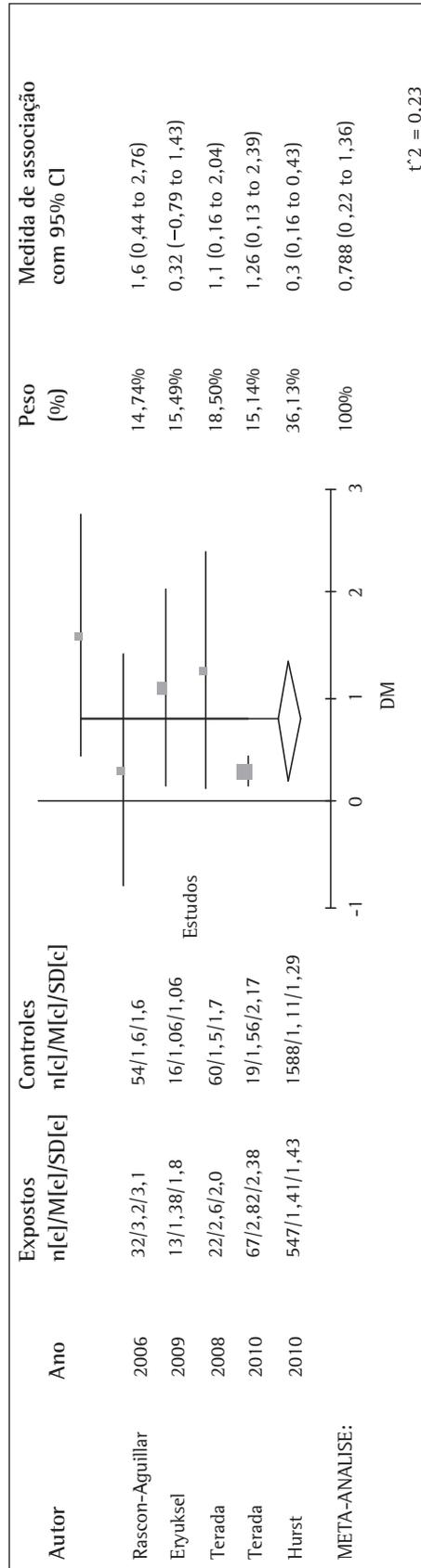


Figura 3 – Média de exacerbações da COPD associadas a refluxo gastroesofágico. DM: diferença média.

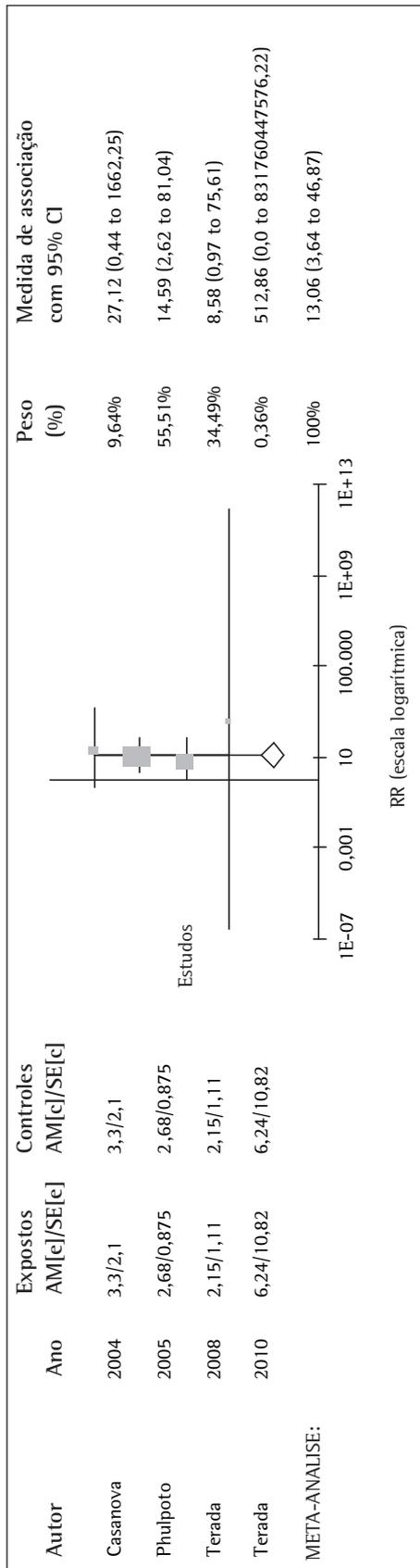


Figura 4 – Risco de refluxo gastroesofágico associado a DPOC. RR: risco relativo.

apenas 47,1%. Esses dados tornam os estudos baseados em questionários de sintomas imprecisos quando comparados com aqueles baseados em testes mais específicos, como a pHmetria de 24 h e a cintilografia do esôfago.⁽³⁰⁾ Em nossa meta-análise, 6 dos 7 estudos incluídos basearam-se em questionários, e, portanto, todas as conclusões devem ser inferidas a partir de sintomas de RGE como um fator de risco, já que não houve confirmação diagnóstica de RGE. No entanto, o impacto dos estudos baseados em questionários pode subestimar essa associação. O único estudo⁽⁴⁴⁾ incluído na presente meta-análise que tinha critérios objetivos demonstrou a mais forte associação entre sintomas de RGE e exacerbações da DPOC. Estudos prospectivos devem ser delineados de forma a identificar RGE objetivamente e demonstrar o impacto do tratamento do RGE nas exacerbações da DPOC.

Uma subanálise de pacientes com DPOC que receberam terapia antirrefluxo⁽⁴⁷⁾ mostrou que o número de exacerbações da DPOC por ano tendia a diminuir nos pacientes que tinham RGE controlado ou não sintomático. Em um ensaio controlado randomizado, Sasaki et al.⁽²⁵⁾ mostraram que o tratamento com lansoprazol (15 mg/dia) em pacientes com DPOC sem RGE foi capaz de evitar exacerbações da DPOC em 77% dos pacientes (OR = 0,23). Esses resultados devem ser vistos com precaução. Alguns autores^(9,10) são céticos a respeito de tais dados, uma vez que a associação entre asma e RGE é aparentemente mais forte^(14,16) que a associação entre DPOC e RGE. Além disso, em pacientes com asma, uma população na qual a probabilidade de refluxo ácido é maior, a supressão ácida intensa com esomeprazol (40 mg duas vezes ao dia) não reduziu o número de exacerbações.^(11,13) Clinicamente, o refluxo ácido silencioso não é um preditor confiável do sucesso do tratamento antirrefluxo em pacientes com asma.⁽¹⁰⁾

O motivo de tal associação não é claro. A explicação mais comum é que a aspiração de refluxo, ácido ou não, aumenta a inflamação das vias aéreas e leva a um aumento do risco de exacerbações. No entanto, a ocorrência de bronquite crônica aumenta clinicamente o risco de exacerbações da DPOC. Uma análise comparativa de pacientes com DPOC com e sem bronquite crônica, corrigida para tabagismo, índice de massa corporal, uso de medicamentos, e função pulmonar, seria um argumento muito mais forte

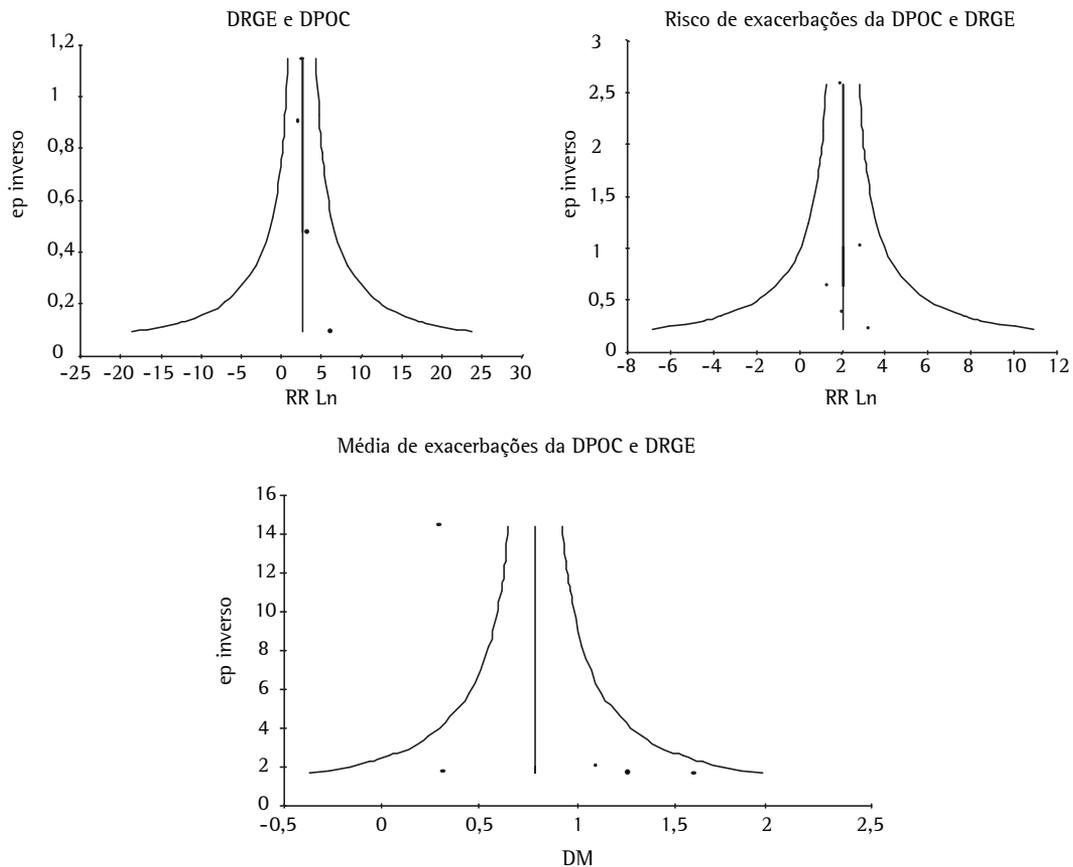


Figura 5 – Gráficos de funil (*funnel plots*). DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; RR Ln: risco relativo linear; e DM: diferença média.

a favor da presença ou ausência de um papel desempenhado pelo RGE em exacerbações da DPOC do que a presente análise. No entanto, a diferenciação entre bronquite crônica e enfisema não foi realizada nos estudos incluídos aqui.⁽²⁾ Podemos especular que há um risco maior de exacerbações da DPOC ou de RGE em pacientes com DPOC e história de bronquite crônica.

Alternativamente, vários investigadores^(26,28,34,47,54,55) têm sugerido que a associação entre o RGE e uma vasta gama de doenças respiratórias é mais bem explicada pelas doenças que causam RGE ou contribuem para tal. Existem várias hipóteses plausíveis que apoiam essa explicação. Em primeiro lugar, a alta prevalência de hérnia de hiato se deve a tosse crônica associada a diferentes doenças pulmonares.^(26,39) Embora não haja uma correlação perfeita entre hérnia de hiato e refluxo, é mais provável que ocorra refluxo na presença de uma hérnia de hiato maior.⁽¹⁰⁾ O diafragma contribui para reduzir a função do esôfago, e qualquer alteração entre os dois afetará sua função. Em segundo lugar,

os broncodilatadores também relaxam a musculatura lisa gastrointestinal e podem facilitar o refluxo, e algumas drogas, como a teofilina, aumentam a produção de ácido gástrico e, conseqüentemente, podem causar refluxo ácido.^(18,27,38,48)

Em suma, os pacientes com DPOC e sintomas de RGE revelaram-se mais suscetíveis a exacerbações do que aqueles sem sintomas de RGE. Uma avaliação objetiva da presença de RGE em tais pacientes pode determinar estratégias futuras para reduzir ou controlar o RGE e, posteriormente, diminuir o número de exacerbações da DPOC.

Referências

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [cited]. Available from: <http://www.goldcopd.com>
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J*

- Respir Crit Care Med. 2007;176(6):532-55. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200703-456SO> PMID:17507545
3. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):959-67. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(1):386. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.154.4.8887592> PMID:8887592
 4. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1128-38. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909883> PMID:20843247
 5. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(7):554-64. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200701-003FM> PMID:17878469
 6. Sweet MP, Patti MG, Hoopes C, Hays SR, Golden JA. Gastro-oesophageal reflux and aspiration in patients with advanced lung disease. *Thorax.* 2009;64(2):167-73. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.082719> PMID:19176842
 7. Lindberg A, Larsson LG, Rönmark E, Lundbäck B. Co-morbidity in mild-to-moderate COPD: comparison to normal and restrictive lung function. *COPD.* 2011;8(6):421-8. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2011.629858> PMID:22149402
 8. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, Iwata S, Okachi S, Ninomiya K, et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire. *Respir Med.* 2011;105(10):1531-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.009> PMID:21454063
 9. Moayyedi P, Axon AT. Review article: gastro-oesophageal reflux disease--the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 1:11-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02605.x> PMID:16042655
 10. Labenz J. Facts and fantasies in extra-oesophageal symptoms in GORD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(6):893-904. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.08.012> PMID:21126702
 11. 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. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200910-1537OC> PMID:20110554
 12. Malfertheiner P, Hallerböck B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract.* 2005;59(3):346-55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2005.00370.x> PMID:15857335
 13. 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. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200507-1167OC> PMID:16357331
 14. Alexander JA, Hunt LW, Patel AM. Prevalence, pathophysiology, and treatment of patients with asthma and gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(10):1055-63. <http://dx.doi.org/10.4065/75.10.1055> PMID:11040853
 15. Mokhlesi B. Clinical implications of gastroesophageal reflux disease and swallowing dysfunction in COPD. *Am J Respir Med.* 2003;2(2):117-21. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03256643> PMID:14720011
 16. Carpagnano GE, Resta O, Ventura MT, Amoroso AC, Di Gioia G, Giliberti T, et al. Airway inflammation in subjects with gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux-related asthma. *J Intern Med.* 2006;259(3):323-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01611.x> PMID:16476110
 17. Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J.* 2000;15(2):274-80. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15b09.x> PMID:10706491
 18. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest.* 2001;119(4):1043-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.4.1043> PMID:11296167
 19. Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax.* 2008;63(11):951-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.092858> PMID:18535116
 20. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106(2):196-204. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-106-2-196> PMID:3492164
 21. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2007;4(10):e297. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297> PMID:17941715 PMCID:2020496
 22. Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KG. Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. *BMC Med Res Methodol.* 2006;6:50. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-6-50> PMID:17038197 PMCID:1626481
 23. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA.* 1998;280(19):1690-1. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.19.1690>
 24. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5. Chichester: John Wiley & Sons; 2005.
 25. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohru T, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(8):1453-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02349.x> PMID:19515110
 26. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D, et al. Nocturnal weakly acidic reflux promotes aspiration of bile acids in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(2):141-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2008.11.906> PMID:19201339
 27. Orr WC, Shamma-Othman Z, Allen M, Robinson MG. Esophageal function and gastroesophageal reflux during sleep and waking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1992;101(6):1521-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.101.6.1521> PMID:1600768
 28. Niklasson A, Strid H, Simrén M, Engström CP, Björnsson E. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Gastroenterol*

- Hepatol. 2008;20(4):335-41. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f2d0ec> PMID:18334878
29. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, Ntaoukakis E, Siafakas NM, Milic Emili J, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med.* 2007;101(6):1305-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.10.012> PMID:17112715
 30. Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut.* 2010;59(6):714-21. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.200063> PMID:20551454
 31. Fahim A, Dettmar PW, Morice AH, Hart SP. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study. *Medicina (Kaunas).* 2011;47(4):200-5.
 32. Liang BM, Feng YL. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2012;190(3):277-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-011-9365-5> PMID:22258420
 33. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):549-55. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200709-148ET> PMID:18453370 PMID:2645334
 34. Pashinsky YY, Jaffin BW, Litle VR. Gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mt Sinai J Med.* 2009;76(1):24-9. <http://dx.doi.org/10.1002/msj.20088> PMID:19170215
 35. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710-7. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.051821> PMID:15831922 PMID:1774487
 36. Fahim A, Crooks M, Hart SP. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Pulm Med.* 2011;2011:634613.
 37. Hershovici T, Jha LK, Johnson T, Gerson L, Stave C, Malo J, et al. Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1295-305. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04870.x> PMID:21999527
 38. Kempainen RR, Savik K, Whelan TP, Dunitz JM, Herrington CS, Billings JL. High prevalence of proximal and distal gastroesophageal reflux disease in advanced COPD. *Chest.* 2007;131(6):1666-71. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2264> PMID:17400682
 39. Andersen LI, Jensen G. Prevalence of benign oesophageal disease in the Danish population with special reference to pulmonary disease. *J Intern Med.* 1989;225(6):393-402. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1989.tb00102.x>
 40. Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. Reflux disease, gastrointestinal ulcer or weight loss in patients with COPD. *COPD.* 2010;7(3):172-8. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2010.481698> PMID:20486815
 41. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Martín-Merino E, Johansson S, Wallander MA. Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care. *Chest.* 2008;134(6):1223-30. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0902> PMID:18689591
 42. Timms C, Thomas PS, Yates DH. Detection of gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in patients with obstructive lung disease using exhaled breath profiling. *J Breath Res.* 2012;6(1):016003. <http://dx.doi.org/10.1088/1752-7155/6/1/016003> PMID:22233591
 43. Soares RV, Forsythe A, Hogarth K, Sweiss NJ, Noth I, Patti MG. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux disease: key role of esophageal function tests in the diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol.* 2011;48(2):91-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032011000200002> PMID:21709948
 44. Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, Martin JM, Aguirre-Jaime A, de Torres JP, et al. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(6):841-5. Erratum in: *Eur Respir J.* 2004;24(6):1074. Pablo de Torres, J [corrected to de Torres, JP]. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00107004> PMID:15218995
 45. Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, et al. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest.* 2010;137(2):326-32. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0482> PMID:19783670
 46. Phulpoto MA, Qayyum S, Rizvi N, Khuhawar SM. Proportion of gastroesophageal reflux symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc.* 2005;55(7):276-9. PMID:16108509
 47. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, Cury J, Coultas D, Lambiase LR, et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006;130(4):1096-101. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.1096> PMID:17035443
 48. Eryuksel E, Dogan M, Olgun S, Kocak I, Celikel T. Incidence and treatment results of laryngopharyngeal reflux in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(8):1267-71. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-009-0922-y> PMID:19221778
 49. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration.* 2000;67(5):495-501. <http://dx.doi.org/10.1159/000067462> PMID:11070451
 50. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2003;124(2):459-67. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.2.459> PMID:12907529
 51. Soler-Catalu-a JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925-31. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.040527> PMID:16055622 PMID:1747235
 52. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002 Oct;57(10):847-52. Erratum in: *Thorax.* 2008;63(8):753. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.10.847> PMID:12324669 PMID:1746193
 53. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349(9064):1498-504. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07492-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2)
 54. Cholongitas E, Pipili C, Dasenaki M, Goudras S. Are upper gastrointestinal symptoms associated with exacerbations of COPD? *Int J Clin Pract.* 2008;62(6):967. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01772.x> PMID:18479287
 55. Rogha M, Behraves B, Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010;19(3):253-6. PMID:20922187

Sobre os autores

Thiago Mamôru Sakae

Professor de Epidemiologia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

Márcia Margaret Menezes Pizzichini

Professora Adjunta. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

Paulo José Zimermann Teixeira

Professor Adjunto. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; e Médico. Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Rosemeri Maurici da Silva

Professora, Universidade do Sul de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Daísson José Trevisol

Professor. Universidade do Sul de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Emílio Pizzichini

Professor Adjunto. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.