

## Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease: past, present, and future

*Refluxo gastroesofágico e doença respiratória crônica: passado, presente e futuro*

**Yvan Vandenplas, Thierry Devreker, Bruno Hauser \***

### Introdução

Um estudo de caso-controle muito interessante publicado neste número do *Jornal de Pediatria* conclui que o pH nasofaríngeo é significativamente mais baixo em pacientes com sintomas respiratórios e com pHmetria anormal em comparação a crianças com sintomas gastrintestinais<sup>1</sup>. As crianças com sintomas respiratórios e pHmetria anormal possuem uma nasofaringe mais ácida que os pacientes do grupo controle. A mensuração do pH nasofaríngeo pode ser considerada um teste confiável que indica a probabilidade de obtenção de uma pHmetria esofágica anormal em pacientes com doença respiratória crônica.

Existe um consenso geral de que os exames que medem o refluxo durante o período pós-prandial (ultra-sonografia, raio X, cintilografia) têm valor limitado no diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico (RGE) devido à alta prevalência de RGE no período pós-prandial<sup>2</sup>. A porcentagem de episódios de refluxo não-ácido, avaliada por impedância esofágica sobre o número total de RGE, varia entre 40 e 89%, embora a maioria das publicações relate uma incidência de aproximadamente 50%<sup>3</sup>. A Tabela 1 apresenta os tipos diferentes de RGE avaliados por impedância. Mattioli et al. relataram em uma série de 50 crianças com sintomas típicos e atípicos de RGE que a incidência do refluxo detectado pela impedância foi equivalente a duas vezes a incidência do refluxo detectado pelo monitoramento do pH<sup>4</sup>.

### Diagnóstico do RGE em pacientes com sintomas respiratórios

Os questionários são a forma de investigação mais simples e mais facilmente aceita pelas crianças<sup>5</sup>. Um questionário nada mais é que o desenvolvimento de um sistema de escore baseado nas respostas a perguntas validadas feitas durante a anamnese. Entretanto, a correlação entre os resultados dos questionários e dos exames, como endoscopia e monitoramento de pH, é bastante fraca<sup>6</sup>. As radiografias do trato intestinal alto são importantes se há suspeitas de anormalidades anatômicas, tais como má rotação intestinal. A ultra-sonografia tem a vantagem de não ser invasiva, mas seu resultado depende da experiência do profissional encarregado. A cintilografia pode demonstrar aspiração pulmonar, mas isso é tão raro que ela não é usada rotineiramente. A endoscopia e a biópsia são invasivas, mas são as únicas técnicas que conseguem diagnosticar a esofagite. A histologia permite o diagnóstico de outras doenças, tais como "esofagite eosinofílica". Uma endoscopia e histologia normais não descartam doença do RGE. A manometria é uma técnica que revela o mecanismo fisiopatológico do RGE, ou seja, o relaxamento do esfíncter esofágico inferior.

O monitoramento do pH esofágico ainda é considerado atualmente o padrão prata para o diagnóstico de doença do RGE: com essa técnica, o número e duração dos episódios de refluxo ácido são medidos durante 24 horas<sup>6</sup>. Tem-se usado também o monitoramento mais sofisticado do pH, através da pHmetria simultânea do esôfago inferior e superior<sup>7</sup>. A impedância tem a vantagem de medir o refluxo ácido e também não-ácido. A literatura também sugere que a mensuração contínua da bile no esôfago ("bilitec") é útil<sup>8</sup>.

Finalmente, foram propostas algumas outras técnicas. A maioria dos estudos conclui que os macrófagos com lipídeos

---

**Veja artigo relacionado  
na página 225**

---

\* Universitair Ziekenhuis Kinderen Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium.

**Como citar este artigo:** Vandenplas Y, Devreker T, Hauser B. Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease: past, present, and future. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):196-200.

doi:10.2223/JPED.1633

ou seu índice apresentam uma sensibilidade ou especificidade muito baixa e, portanto, não são clinicamente úteis<sup>6</sup>. Alguns dados recentes sugerem que a determinação de pepsina em aspirados brônquicos pode ser mais sensível e específica. Em bebês prematuros, a presença de ácido nas secreções orofaríngeas pode auxiliar na detecção de RGE ácido<sup>9</sup>. O método é simples, barato e pouco incômodo.

### **Correlação entre RGE e sintomas clínicos**

O RGE está associado a bronquite crônica, sibilância, tosse crônica e apnéia infantil. Wenzl et al. sugeriram uma forte relação entre RGE ácido e não-ácido e problemas respiratórios: em um grupo de 22 crianças com regurgitação recorrente e sintomas respiratórios crônicos, a impedância registrou 364 episódios de refluxo, dos quais apenas 11,4% foram ácidos<sup>5,10</sup>. A análise polissonográfica revelou 165 episódios de apnéia, dos quais 30% estavam associados a um episódio de refluxo; a maioria (78%) dos episódios de refluxo foi detectada apenas através da impedância<sup>10</sup>. Contudo, não houve associação entre apnéia patológica central, obstrutiva ou mista (mas isso ainda não foi devidamente investigado). Pontos de corte adequados para a distinção entre crianças

normais e doentes ainda precisam ser estabelecidos. Comparativamente ao monitoramento de pH, a impedância é uma técnica que permite uma demonstração mais precisa de que a apnéia de curta duração provavelmente seja um fenômeno fisiológico que ocorre mais freqüentemente que os episódios de RGE<sup>11</sup>. Dezenove lactentes prematuros (idade gestacional de 30 semanas) com apnéia foram estudados, com média de idade de 26 dias (13-93 dias)<sup>12</sup>, com detecção de 2.039 episódios de apnéia (mediana: 67; variação: 10-346), 188 dessaturações de oxigênio (mediana: 6; variação: 0-25), 44 bradicardias (mediana: 0; variação: 0-24) e 524 episódios de RGE (mediana: 25; variação 8-62)<sup>12</sup>. A freqüência de apnéia em um período de 20 segundos antes e depois de um episódio de RGE não diferiu da freqüência de apnéia não relacionada a um episódio de refluxo [0,19/min (0,00-0,85) *versus* 0,25/min (0,00-1,15)]<sup>12</sup>. A análise e conclusões foram idênticas para as dessaturações de oxigênio e bradicardias<sup>12</sup>. Mousa avaliou a relação temporal entre apnéia e RGE em um grupo de 25 lactentes que apresentaram evento com aparente risco de vida (EARV) ou apnéia patológica<sup>13</sup>. Um intervalo de tempo de 5 minutos entre a apnéia e o refluxo foi considerado

**Tabela 1** - Tipos de refluxo gastroesofágico detectados por impedância intraluminal

---

RGE líquido: queda na impedância menor que 50% dos valores basais

RGE ácido: pH abaixo de 4 durante pelo menos 4 segundos ou, se o pH já estava abaixo de 4, um decréscimo de pelo menos uma unidade de pH durante mais de 4 segundos

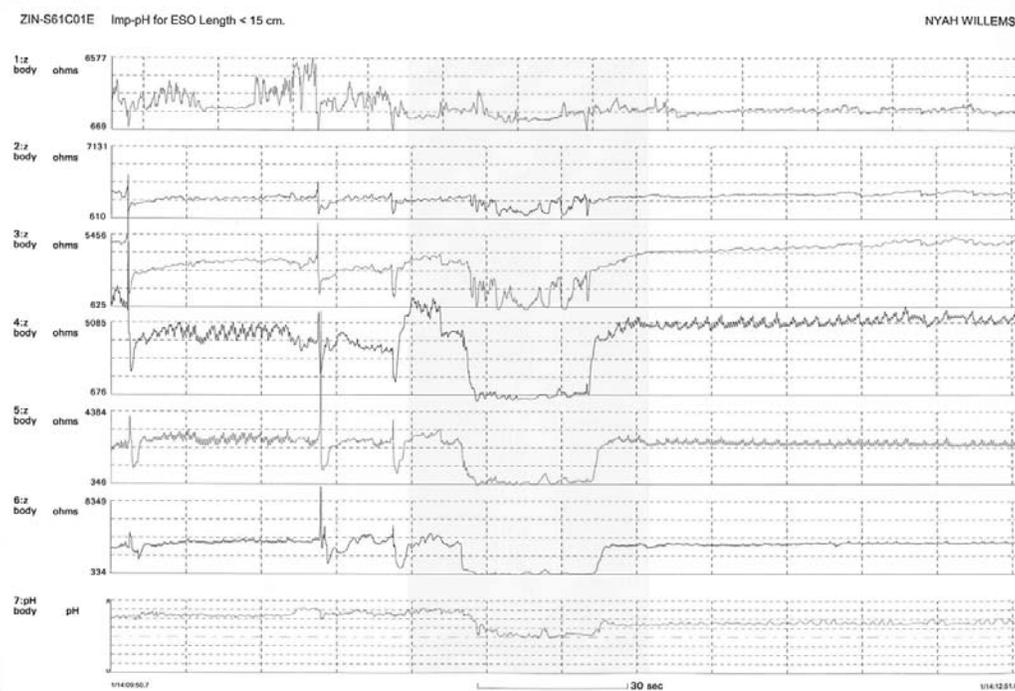
Refluxo não-ácido: RGE fracamente ácido e fracamente alcalino

Refluxo fracamente ácido: queda no pH de pelo menos uma unidade de pH durante mais de 4 segundos com persistência de pH basal entre 7 e 4

Fracamente alcalino: pH não caiu para menos de 7

Refluxo gasoso: aumento rápido e acentuado na impedância

---



**Figura 1** - Episódio de refluxo fracamente ácido registrado por impedância (a queda na impedância é acompanhada de uma queda no pH esofágico, que não atinge menos de 4.0)

aceitável, demonstrando um “elo temporal” entre os dois fenômenos<sup>13</sup>. No total, ocorreram 527 episódios de apnéia, mas apenas 80 (15,2%) foram relacionados temporalmente ao episódio de refluxo. Desses 80 episódios, 37 (7,0% do total de episódios de apnéia) foram relacionados ao refluxo ácido e 43 (8,2%) ao refluxo não-ácido. Assim, mesmo considerando um intervalo de tempo de 5 minutos, é possível concluir que existe uma relação entre refluxo e apnéia, mas que ela é rara. A maioria dos episódios de refluxo atinge o esôfago proximal ou a faringe<sup>13</sup>. A falta de diferença entre crianças assintomáticas e doentes afasta a hipótese de macro ou microaspiração, mas não exclui hipersensibilidade ao refluxo como causa dos sintomas respiratórios.

Foram relatadas manifestações respiratórias crônicas, tais como tosse e sibilância, em crianças com doença do refluxo. Rosen et al. relataram sua experiência com 28 crianças (média de idade: 6,5±5,6 anos) com doença respiratória crônica, tratadas com antiácidos<sup>14</sup>. A impedância foi utilizada em 1.822 episódios de refluxo; 45% dos quais eram não-ácidos. Uma análise multivariada demonstrou uma associação mais forte dos sintomas respiratórios aos episódios de refluxo que aos episódios de refluxo ácido<sup>14</sup>. A altura atingida pelo refluxo no esôfago também foi associada a sintomas respiratórios: quanto mais alto o refluxo, mais forte a associa-

ção<sup>14</sup>. Todavia, parece óbvio que o monitoramento de pH detecta menos refluxo durante o tratamento com antiácido e que esse escore de monitoramento também deve ser considerado anormal. Em um grupo selecionado de 22 adultos, usou-se a combinação de manometria e impedância para investigar a relação entre tosse crônica e RGE<sup>15</sup>. Com um intervalo de tempo de 2 minutos e a probabilidade de associação de sintomas, 69,4% dos episódios de tosse foram considerados “independentes” do episódio de refluxo. Quando ocorreu uma seqüência de “refluxo-tosse”, o refluxo foi ácido em 65% dos casos, fracamente ácido em 29% e fracamente alcalino em 6%<sup>15</sup>. Em uma série de 25 crianças (com idades de 6 meses a 15 anos) com tosse crônica inexplicável, sibilância ou produção de catarro, os dados apontam para uma relação entre RGE ácido e sintomas pulmonares crônicos, mas não mostram a participação de refluxo não-ácido em crianças com sintomas respiratórios, não tratadas com antiácidos<sup>16</sup>. Conдино et al. avaliaram 24 crianças com asma recorrente e concluíram que o refluxo ácido e não-ácido ocorre com a mesma freqüência nas crianças com asma e que a maioria dos sintomas ocorre na ausência de episódio de refluxo<sup>17</sup>. As contradições na literatura sobre o papel do RGE ácido e não-ácido em crianças com sintomas respiratórios crônicos podem ser explicadas, em parte, pelo fato de que a literatura não consi-

dera se o refluxo é primário (problema de motilidade) ou secundário (à infecção, à alergia, aos esforços respiratórios, etc.).

### Conclusão

A medida do pH nasofaríngeo através da pHmetria de 24 h em crianças com doença respiratória crônica é um parâmetro adicional valioso. Entretanto, esse parâmetro não informa sobre o mecanismo fisiopatológico envolvido.

A sensibilidade diagnóstica da impedância pode corresponder àquela da sonda de pH em pacientes não tratados, mas é superior à da sonda de pH em pacientes tratados com antiácidos (Figura 1). Os episódios detectados apenas através do monitoramento do pH são numerosos em crianças; portanto, o monitoramento do pH deve ser incluído na análise de impedância do pH<sup>18</sup>.

Embora a impedância registre claramente mais eventos de RGE que o monitoramento do pH, a vantagem e/ou relevância de se registrar "mais" episódios de RGE na prática clínica diária ainda precisa ser demonstrada. Hoje, a impedância ainda deve ser considerada como um instrumento (clínico) de pesquisa. A relevância clínica da detecção de refluxo fracamente ácido e não-ácido também é objeto de pesquisa porque os dados atuais são inconclusivos e não há tratamento específico disponível. A análise de correlação de sintomas, especialmente de sintomas extra-esofágicos, é provavelmente mais convincente através da impedância que através do monitoramento do pH<sup>19</sup>. Todavia, ainda faltam provas disso.

Já que o monitoramento do pH faz parte da análise de impedância, é provável que a impedância seja realizada com mais frequência na prática clínica diária. Os dados acima mostram que é difícil obter conclusões a respeito da vantagem da aplicação rotineira de impedância em crianças, a fim de detectar episódios de RGE, devido à heterogeneidade dos estudos (em termos de população recrutada e critérios técnicos, tais como tempo e associação de sintomas) e à falta de dados normais e de medidas de desfecho. A principal vantagem da impedância pode ser a demonstração de uma melhor correlação no tempo entre sintomas e refluxo em comparação ao monitoramento do pH do que um melhor diagnóstico da doença do RGE como tal. A pesquisa clínica sobre a impedância deve se ocupar do "índice de sintomas" (porcentagem de refluxo associada aos episódios de sintomas), "índice de sensibilidade a sintomas" (porcentagem de sintomas associada aos episódios de refluxo) e "probabilidade de associação de sintomas" (cálculo da relação estatística entre sintomas e episódios de refluxo usando o teste exato de Fisher)<sup>20</sup>. Contudo, o simples fato de os pais terem que acionar o "marcador de eventos" no registrador e/ou terem que registrar os sinto-

mas em um diário constitui um grande óbice. Foi demonstrado que os adultos registram apenas 39% dos episódios de tosse detectados pela manometria simultânea<sup>15</sup>. Critérios mais homogêneos de inclusão e de análise, juntamente com características clínicas basais e prospectivas, são essenciais. A impedância é uma técnica nova e promissora que oferece possibilidades inexploradas para investigar o RGE. A mensuração do pH nasofaríngeo, entretanto, parece adequada para distinguir crianças com doença respiratória crônica relacionada ao RGE daquelas em que os sintomas respiratórios não estão relacionados ao refluxo<sup>1</sup>.

### Referências

1. Junqueira JC, Penna FJ. Nasopharyngeal pH and gastroesophageal reflux in children with chronic respiratory disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:225-32.
2. Vandenplas Y, Salvatore S, Vieira MC, Hauser B. [Will esophageal impedance replace pH monitoring?](#) *Pediatrics*. 2007;119:118-22.
3. Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker T, Hauser B. [Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring](#). *Acta Paediatr* (in press).
4. Mattioli G, Pini-Prato A, Gentilino V, Caponcelli E, Avanzini S, Parodi S, et al. [Esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients: preliminary experience with 50 cases](#). *Dig Dis Sci*. 2006;51:2341-7.
5. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, Silny J, Heimann G, Skopnik H. [Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance technique](#). *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:144-9.
6. Vandenplas Y, Salvatore S, Hauser B. [The diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in infants](#). *Early Hum Dev*. 2005;81:1011-24.
7. Bagucka B, Badriul H, Vandemaele K, Troch E, Vandenplas Y. [Normal ranges of continuous pH monitoring in the proximal esophagus](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:244-7.
8. Orel R, Breclj J, Homan M, Heuschkel R. [Treatment of oesophageal bile reflux in children: the results of a prospective study with omeprazole](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:376-83.
9. James ME, Ewer AK. [Acid oro-pharyngeal secretions can predict gastro-oesophageal reflux in preterm infants](#). *Eur J Pediatr*. 1999;158:371-4.

10. Wenzl TG, Silny J, Schenke S, Peschgens T, Heimann G, Skopnik H. [Gastroesophageal reflux and respiratory phenomena in infants: status of the intraluminal impedance technique.](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28:423-8.
11. Sacre L, Vandenplas Y. [Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep.](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;9:28-33.
12. Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. [Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship.](#) *Pediatrics.* 2002;109:8-11.
13. Mousa H, Woodley FW, Metheney M, Hayes J. [Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infants.](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:169-77.
14. Rosen R, Nurko S. [The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms.](#) *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2452-8.
15. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. [Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring.](#) *Gut.* 2005;54:449-54.
16. Thilmany C, Beck-Ripp J, Griese M. [Acid and non-acid gastroesophageal reflux in children with chronic pulmonary diseases.](#) *Respir Med.* 2006. [Epub ahead of print].
17. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. [Evaluation of GER in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring.](#) *J Pediatr.* 2006;149:216-9.
18. Rosen R, Lord C, Nurko S. [The sensitivity of multichannel intraluminal impedance and the pH probe in the evaluation of gastroesophageal reflux in children.](#) *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:167-72.
19. Wenzl TG, Froehlich T, Pfeifer U, Welter M, Kohler H, Schmidt-Choudhury A, et al. [Reflux detection with combined esophageal impedance-pH measurement in children: first data from the German Pediatric Impedance Group \(G-PIG\).](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:e49.
20. Bredenoord AJ, Weusten BL, Smout AJ. [Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring.](#) *Gut.* 2005;54:1810-7.