

## Efeito da acidificação esofágica na obstrução brônquica de pacientes asmáticos com refluxo gastroesofágico\*

The effect of esophageal acidification on bronchial obstruction in asthmatics with gastroesophageal reflux

ANA CARLA SOUSA DE ARAUJO, LÍLIAN ROSE OTOBONI APRILE, JOÃO TERRA FILHO, ROBERTO OLIVEIRA DANTAS, MILTON ARRUDA MARTINS, ELCIO OLIVEIRA VIANNA<sup>(TE SBPT)</sup>

**Introdução:** A relação entre asma e refluxo gastroesofágico permanece pouco compreendida. O reflexo vagal e a microaspiração estão entre os mecanismos propostos para explicar a piora da asma pelo refluxo gastroesofágico.

**Objetivo:** Avaliar o volume expirado forçado no primeiro segundo após a acidificação esofágica.

**Método:** O estudo investigou os efeitos da infusão ácida em treze voluntários portadores de asma moderada e refluxo gastroesofágico. Foram realizadas espirometrias antes e depois da inserção esofágica de uma sonda nasogástrica 8F e um cateter de pHmetria. Outras medidas de volume expirado forçado no primeiro segundo foram realizadas depois de quinze minutos de infusão de solução salina no ponto médio entre o esfíncter esofágico superior e o inferior, e depois de quinze minutos da acidificação esofágica, a cada cinco minutos mantida a acidificação, até a obtenção de um valor estável (variação < 5%).

**Resultados:** O volume expirado forçado no primeiro segundo (média do grupo) apresentou-se estável durante os procedimentos de sondagem, infusão de solução salina, infusão de ácido clorídrico e manutenção de ácido clorídrico ( $p = 0,72$ ). Dois casos apresentaram queda do volume expirado forçado no primeiro segundo (de 11% e 22%) devida à sondagem, outros dois pela infusão de solução salina (13% e 14%) e um caso após a infusão ácida (de 22%).

**Conclusão:** A acidificação esofágica por pequenos períodos não desencadeia alterações espirométricas num grupo de asmáticos com refluxo gastroesofágico. Entretanto, há casos em que a simples manipulação esofágica ou infusões causam broncoespasmo.

**Background:** The relationship between asthma and gastroesophageal reflux is, as yet, not completely understood. Among the mechanisms thought to be responsible for gastroesophageal reflux-related worsening of asthma symptoms are the vagovagal reflex and microaspiration.

**Objective:** To assess forced expiratory volume in one second after acid infusion.

**Method:** This study investigated the effect of acid infusion in 13 volunteers with moderate asthma and gastroesophageal reflux. Spirometry was performed before and after insertion of an 8F nasogastric tube and a pH meter. After 15 minutes of saline solution infusion into the midpoint between the upper esophageal sphincter and lower esophageal sphincter, and again after 15 minutes of esophageal acidification (with hydrochloric acid) of the same area, forced expiratory volume in one second was reassessed. Acidification was repeated every 5 minutes until forced expiratory volume in one second values stabilized (variation: < 5%).

**Results:** Mean forced expiratory volume in one second values remained stable during the tube insertion, saline infusion, initial hydrochloric acid infusion and subsequent hydrochloric acid infusion procedures ( $p = 0.72$ ). Lower forced expiratory volume in one second values were seen resulting from the tube insertion in two patients (drops of 11% and 22%, respectively), after saline infusion in another two (drops of 13% and 14%) and after acid infusion in 1 (a drop of 22%).

**Conclusion:** Esophageal acidification over short periods does not lead to spirometric alterations in a group of asthmatics with gastroesophageal reflux. However, in some cases, simple esophageal procedures or infusions result in bronchospasm.

*J Bras Pneumol 2005; 31 (1): 13-9.*

**Descritores:** Asma. Refluxo gastroesofágico. Testes de função respiratória. Endoscopia/métodos

**Key words:** Asthma. Gastroesophageal reflux. Respiratory function tests. Endoscopy/methods.

\*Trabalho realizado nas Divisões de Pneumologia e Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) - Universidade de São Paulo. Auxílio CAPES e FAPESP. Endereço para correspondência: Elcio O. Vianna. Seção de Pneumologia, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - Campus da USP. Av. Bandeirantes, 3900. CEP 14048-800, Ribeirão Preto, SP. Tel: 55-16 602 2631. E-mail: ana\_carla\_sousa@hotmail.com. Recebido para publicação, em 20/10/2003. Aprovado após revisão, em 15/9/2004.

## INTRODUÇÃO

A asma pode ser desencadeada por múltiplos fatores, como os ambientais, infecções de vias aéreas, exposição ocupacional, mudanças climáticas, exercício físico e refluxo gastroesofágico (RGE), dentre outros.

Três principais mecanismos apontam o RGE como desencadeante de asma: reflexo vagal, em que nervos aferentes submetidos a um estímulo (ácido ou substâncias irritantes do refluxato) geram potenciais de ação que resultam em liberação periférica de neuropeptídios pró-inflamatórios que, presentes na mucosa esofágica e pulmonar, são capazes de promover inflamação da mucosa da via aérea e contração do músculo liso peribrônquico; refluxo levando a hiper-reatividade brônquica, devido à inflamação brônquica causada pelo mecanismo neural descrito; e microaspiração do ácido para laringe e vias aéreas superiores<sup>(1, 2)</sup>.

A elevada prevalência da doença do RGE em pacientes asmáticos levou vários pesquisadores a estudar a associação dessas doenças na tentativa de esclarecer os possíveis mecanismos que fazem o RGE induzir asma. Apesar disso, ainda não há um consenso sobre a fisiopatologia da asma associada ao RGE, bem como sobre o efeito do refluxo na função pulmonar.

Nesse contexto, o presente artigo tem o objetivo de estudar a espirometria de asmáticos com RGE, durante acidificação esofágica, e avaliar o papel do reflexo e da microaspiração no broncoespasmo a ele associado.

## MÉTODO

Foram selecionados treze pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto que apresentavam asma clinicamente controlada e com diagnóstico baseado na presença de obstrução de vias aéreas com reversibilidade parcial ou total, sintomas episódicos relacionados à obstrução e ausência de outros diagnósticos. Os pacientes também preenchiam critérios diagnósticos de asma com PC20 metacolina (concentração de metacolina provocadora de queda de 20% do volume expirado forçado no primeiro segundo -  $VEF_1$ ) < 8mg/ml e/ou resposta à inalação de 200 mcg de salbutamol com aumento maior ou igual a 15% do  $VEF_1$ . Para a classificação de gravidade, a asma foi considerada moderada quando o paciente apresentava  $VEF_1$  ou pico de

fluxo expiratório (PFE) entre 60% e 80% dos valores previstos, sintomas diários, uso de broncodilatadores diariamente, sintomas noturnos por mais de uma vez por semana ou variabilidade de PFE maior que 30% conforme o II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma<sup>(3)</sup>. Para completar os critérios de seleção, o paciente deveria apresentar sintomas de RGE, endoscopia digestiva alta demonstrando esofagite ou pHmetria esofágica confirmando RGE com índice de DeMeester > 14,72, idade entre 18 e 70 anos, quadro clínico estável e capacidade de compreender e executar os procedimentos envolvidos no estudo. Foram excluídos tabagistas, grávidas, portadores de doenças pulmonares além de asma, de doenças extrapulmonares graves ou que interferissem na execução ou interpretação do estudo, pacientes com antecedente de cirurgia esofágica, gástrica ou pulmonar e em uso de antibióticos ou corticosteróides sistêmicos. Os pacientes que haviam apresentado infecção respiratória nas seis semanas precedentes ao estudo tiveram sua participação adiada.

Os pacientes que preencheram os critérios para seleção receberam informações sobre os objetivos do estudo, procedimentos envolvidos e riscos. Os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo e o termo de consentimento foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

O estudo consistiu de espirometrias antes e após cada um dos procedimentos a seguir: introdução das sondas esofágicas (de manometria, de pHmetria e sonda nasogástrica de calibre 8F); infusão esofágica de solução salina normal (pH 5,5 a 6,0), com gotejamento de 10 a 20 microgotas/min durante 15 minutos; e infusão de ácido clorídrico (HCl) 0,1N (pH 1,0 a 1,5) com o mesmo gotejamento e duração. As soluções citadas eram infundidas através da sonda intranasal 8F localizada no ponto médio entre o esfíncter esofágico superior e o inferior, previamente definido através de manometria esofágica. Após os quinze minutos iniciais de acidificação esofágica, novas medidas de espirometria, a cada cinco minutos, foram realizadas até que o  $VEF_1$  se mantivesse estável (variação < 5%) e, assim, o protocolo era finalizado. Durante todos os procedimentos, o pH esofágico proximal e o distal

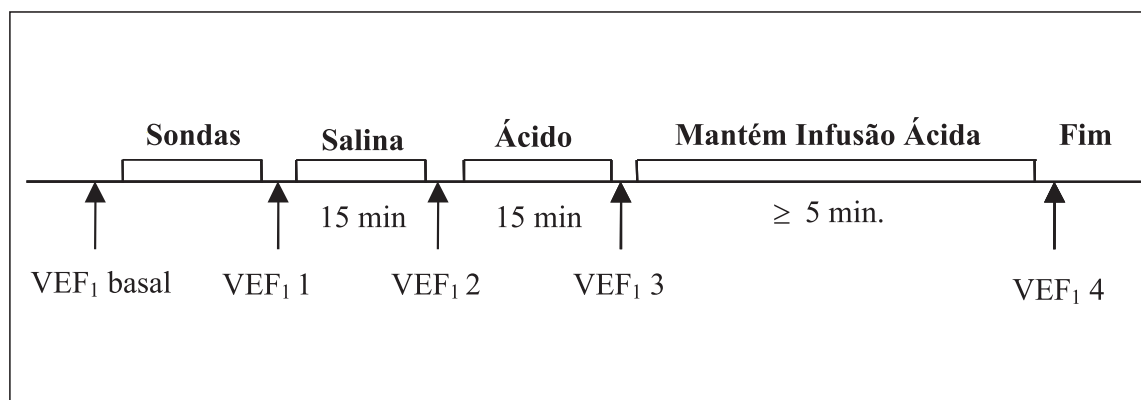


Figura 1 - Sequência de procedimentos e medidas de VEF<sub>1</sub>

foram monitorizados através do sistema de pHmetria. Todas as espirometrias foram realizadas no laboratório de provas de função pulmonar da Divisão de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período da manhã, usando um mesmo aparelho, pelo mesmo profissional, tecnicamente capacitado. O resumo esquemático do protocolo está ilustrado na Figura 1.

O aparelho utilizado na espirometria foi um espirômetro *Koko*, diariamente calibrado, e seu software (PDS Instrumentation, Inc., Louisville, Colorado, EUA). As medidas foram analisadas com base nos valores de normalidade descritos por Polgar & Promahaldt<sup>(4)</sup>. O exame foi realizado segundo as normas do 1 Consenso Brasileiro de Espirometria<sup>(5)</sup> e sempre pelo mesmo profissional. Os pacientes foram orientados previamente quanto à necessidade de suspensão do uso de broncodilatadores de ação prolongada 24 horas e de broncodilatadores de ação curta 12 horas antes do exame.

Todos os pacientes tiveram o pH esofágico monitorizado durante os procedimentos e por 24 horas através da utilização de um cateter provido em sua extremidade de um eletrodo de antimônio (canal 2) (Synetics Multi-use Ph-Catheter-Synetics Medical, Estocolmo, Suécia), e de outro eletrodo 15 cm acima (canal 1), os quais eram calibrados com soluções tampão de pH 7,0 e 1,0. A sonda de pHmetria era introduzida por via nasal e posicionada 5 cm (canal 2) acima do limite superior do esfíncter inferior do esôfago, previamente localizado pela manometria esofágica, e 20 cm

acima do esfíncter inferior do esôfago (canal 1), e conectada a um registrador portátil digital (Digitraper MKIII- Synetics Medical, Estocolmo, Suécia). Foram adotados os cuidados rotineiros pré-pHmetria como jejum mínimo de oito horas e suspensão de antiácidos e procinéticos (72 horas antes), inibidores de bomba de prótons, ou drogas que pudessem interferir na motilidade digestiva (sete dias antes). O período de infusão ácida contínua no esôfago foi excluído da análise do montante de RGE anormal.

A abordagem estatística utilizada para a análise desse conjunto de dados foi paramétrica, pelo método da análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) e formação de contrastes pela diferença, comparando-se a média de cada situação, exceto a basal, com a média da situação prévia, também conhecido por método de contrastes reversos de Helmert. As comparações da variação do VEF<sub>1</sub> entre os pacientes com índice de DeMeester positivo<sup>(6)</sup> e aqueles com índice negativo foram calculadas pelo teste *t* de Student não pareado bicaudal. O mesmo teste foi empregado para comparar os pacientes com teste de Bernstein positivo com aqueles com teste negativo. O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja,  $p \leq 0,05$ . Os dados foram demonstrados como média  $\pm$  desvio padrão.

## RESULTADOS

Todos os treze indivíduos que foram submetidos ao protocolo de estudo realizaram os testes sem dificuldades ou intercorrências, com exceção do caso número 7. Este paciente apresentou broncoespasmo grave após 15 minutos

de infusão de HCl no esôfago, não conseguindo, por este motivo, realizar os testes de função pulmonar, denominados, neste artigo, de HCl e HCl estabilidade. Os dados deste caso foram usados parcialmente na análise e demonstração dos resultados. As características gerais dos pacientes, função pulmonar e características da doença do RGE estão demonstradas na Tabela 1. Todos os pacientes apresentavam asma moderada (critério clínico, VEF<sub>1</sub> ou PFE) durante a seleção. Porém, no momento do exame, dois casos que tinham critérios para asma moderada apresentaram valores de VEF<sub>1</sub> inferiores a 60%, sem sinais de exacerbação aguda do quadro clínico. Decidimos continuar o protocolo devido à estabilidade do quadro clínico, vontade e consentimento desses pacientes.

A função pulmonar apresentou-se estável ( $p = 0,72$ ) durante os procedimentos de sondagem, infusão de solução salina, infusão de HCl e manutenção de HCl (Tabela 2 e Figura 2). Após a sondagem, etapa inicial, observamos resposta do VEF<sub>1</sub> com queda superior a 10% em dois casos (quedas de 11% e 22%). Na etapa seguinte, dois casos diferentes daqueles que tiveram queda pela sondagem apresentaram queda do VEF<sub>1</sub> pela infusão de solução salina (13% e 14%). Após a infusão ácida, um caso teve diminuição do VEF<sub>1</sub>

TABELA 1

Características gerais dos pacientes estudados (n=13)

Idade (anos)	41,9 ( $\pm$ 10,8)
Sexo (% feminino)	69,2
VEF <sub>1</sub> (% do predito)	70,5 ( $\pm$ 14,7)
CVF (% do predito)	89,1 ( $\pm$ 16,0)
FEF <sub>25-75%</sub> (% do predito)	42,9 ( $\pm$ 22,5)
PFE(% do predito)	68,4 ( $\pm$ 20,4)
VEF <sub>1</sub> /CVF %	78,5 ( $\pm$ 14,9)
Sintomas diários de RGE (% pacientes)	38,4
Esofagite à EDA (% pacientes)	84,6
pHmetria positiva (% pacientes)	77

Dados apresentados como média ( $\pm$  desvio padrão). VEF<sub>1</sub>: volume expirado forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75%</sub>: fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; PFE: pico de fluxo expiratório; EDA: endoscopia digestiva alta; pHmetria positiva: índice de DeMeester positivo.

(variação de 22%) e este foi um dos casos que já havia apresentado reação à sondagem. O caso 7 também reagiu ao ácido, apresentando broncoespasmo não medido. No período de HCl estabilidade não foram encontradas mudanças individuais e nem no grupo.

Sete pacientes (54%) apresentaram sintomas de RGE durante a acidificação esofágica (teste de

TABELA 2

Resposta do VEF<sub>1</sub> (L) à sondagem e infusões esofágicas

PacienteNº	VEF <sub>1</sub> (L) Basal	VEF <sub>1</sub> (L) Pós-sonda	VEF <sub>1</sub> (L) Salina	VEF <sub>1</sub> (L) HCl HCl	VEF <sub>1</sub> (L) Estabilidade
1	1,18	1,05	1,05	0,82	1,05
2	1,67	1,30	1,55	1,44	1,52
3	2,79	2,77	2,79	2,85	2,79
4	1,56	1,62	1,71	1,62	1,69
5	2,25	2,44	2,58	2,58	2,66
6	1,94	2,31	2,42	2,33	2,28
7	2,28	2,14	1,83	*	*
8	2,46	2,37	2,06	2,17	2,26
9	3,20	3,30	3,36	3,41	3,32
10	1,68	1,63	1,67	1,61	1,60
11	2,54	2,70	2,57	2,53	2,73
12	2,96	2,89	2,92	2,91	2,94
13	1,23	1,19	1,18	1,13	1,15
<b>Média</b>	<b>2,13 <math>\pm</math> 0,62</b>	<b>2,13 <math>\pm</math> 0,68</b>	<b>2,13 <math>\pm</math> 0,67</b>	<b>2,11 <math>\pm</math> 0,76</b>	<b>2,16 <math>\pm</math> 0,71</b>

\*Paciente número 7 não suportou a realização dos dois últimos testes devido a broncoespasmo.

VEF<sub>1</sub>: volume expirado forçado no primeiro segundo.

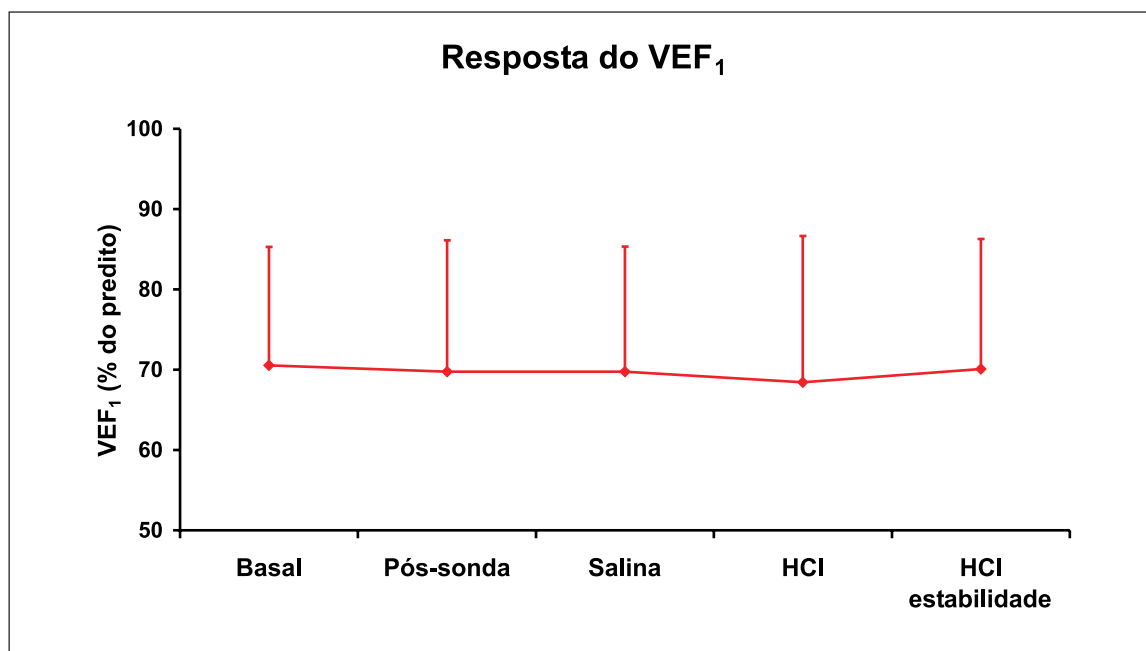


Figura 2 - Resposta do VEF<sub>1</sub> (% do predito) à sondagem e infusões esofágicas

Bernstein positivo). Todos os pacientes permaneceram com pH proximal acima de 6 durante a infusão de HCl. Os casos com teste de Bernstein positivo ou com índice de DeMeester positivo não apresentaram comportamento diferente dos casos negativos ( $p = 0,24$  e  $0,45$ , respectivamente).

## DISCUSSÃO

A função pulmonar apresentou-se estável durante os procedimentos de sondagem, infusão de solução salina, infusão de ácido clorídrico e manutenção da infusão ácida. Entretanto, 4 de 13 pacientes demonstraram reação brônquica a esses procedimentos: 2 deles à sondagem, 2 outros à infusão de solução salina e, destes 4, 2 reagiram com piora adicional durante a infusão ácida. O efeito da acidificação esofágica havia sido descrito em estudos prévios<sup>(7)</sup>. Por outro lado, o efeito da sondagem ainda não havia sido investigado.

Nos estudos sobre acidificação esofágica, são usados diferentes índices, alguns com boa sensibilidade, porém com menor especificidade, como o fluxo em 50% da capacidade vital ( $V_{50}$ ), o fluxo em 25% da capacidade vital ( $V_{25}$ ), o PFE ou a resistência das vias aéreas. Em revisão feita por Field<sup>(7)</sup>, apenas um estudo apresentou, durante

acidificação, queda de 8% no VEF<sub>1</sub> de asmáticos com RGE. E, apesar desta variação do VEF<sub>1</sub> ter sido grande em relação aos outros estudos, os autores concluíram que a resposta foi pequena e sem relevância clínica. Em contraste, não houve variação do VEF<sub>1</sub> nos outros nove estudos de pacientes asmáticos com RGE citados naquela revisão<sup>(7)</sup>. Harding *et al.*<sup>(8)</sup> obtiveram queda de 6% do PFE durante a acidificação esofágica, num grupo de pacientes asmáticos, sem recuperação imediata após o término desta infusão, apesar da normalização do pH. Houve aumento de 7% da resistência de vias aéreas neste grupo de pacientes e, na fase de recuperação, quando os pacientes permaneciam na posição supina por 40 minutos, houve uma elevação de 27% desta resistência em relação ao valor aferido antes da infusão de HCl. Fiss<sup>(9)</sup>, em trabalho sobre o reflexo esôfago-brônquico em pacientes portadores de asma, concluiu que a instilação de HCl no terço proximal do esôfago pode desencadear um reflexo após 60 minutos, quando há uma redução significativa do VEF<sub>1</sub>, aumentando assim a resistência das vias aéreas, principalmente, naqueles pacientes que foram diagnosticados como portadores de RGE. Contudo, não foi aferido o pH esofágico proximal,

durante a infusão de HCl, para descartar microaspiração.

Comparando, ainda, nossos resultados com os de outros autores que encontraram uma variação na função pulmonar detectável somente em testes mais sensíveis, como a determinação da resistência de vias aéreas e da concentração para obtenção de queda de 20% do VEF<sub>1</sub> (PC20)<sup>(2,10,11)</sup>, verificamos que a concentração de HCl usada, a quantidade de ácido instilado e o tempo de infusão foram semelhantes àqueles por nós utilizados<sup>(12,8)</sup>. Wilson *et al.*<sup>(10)</sup> acreditam que a resposta do reflexo esôfago-brônquico é diretamente proporcional à concentração do ácido e ao tempo de exposição, além de ressaltarem a importância do pH do líquido instilado ou deglutido. Em seu estudo, os autores estimularam o esôfago com HCl deglutido a uma concentração de 0,001 N, e não obtiveram reduções nos fluxos aéreos, somente detectaram diminuições significativas na PC20. Eles citam ainda exemplos de outras substâncias ingeridas com pH em torno de 3 que poderiam desencadear crises de broncoespasmo, tais como sucos cítricos<sup>(10)</sup>. O caso de número 7 do nosso estudo corresponde a um paciente que relatava dispnéia após ingestão de suco de limão, com melhora após uso de broncodilatador. Durante o protocolo, após a infusão de solução salina, este paciente apresentou queda de 20% do VEF<sub>1</sub> em relação ao valor basal, e 14% em relação ao valor pré-infusão. Após quinze minutos de infusão de HCl, o paciente teve broncoespasmo grave. Concluímos então que a acidez da solução ingerida parece exercer influência em alguns pacientes e a anamnese pode indicar o fenômeno.

Sete dos pacientes do nosso trabalho (54%) apresentaram sintomas de RGE durante a infusão de HCl no esôfago (Bernstein positivo), contudo, apenas dois dentre todos os pacientes tiveram piora da obstrução durante a acidificação esofágica, um com teste de Bernstein positivo e o outro, negativo. Quando se comparou o grupo positivo com o grupo negativo para o teste de Bernstein, não se notou diferença no comportamento espirométrico durante os procedimentos. Tan *et al.*<sup>(13)</sup> usaram o teste de Bernstein para estabelecer a presença de RGE ou esofagite crônica, tendo como justificativa, a boa aceitação deste teste clínico para o diagnóstico de RGE, e concluíram que a presença ou ausência de esofagite (que estes autores consideram como

teste de Bernstein positivo) não alteram a resposta da função pulmonar à acidificação esofágica. Harding *et al.*<sup>(8)</sup> também não encontraram associação entre a positividade ao teste de Bernstein e a broncoconstrição induzida pela acidificação esofágica. Já Kjellen *et al.*<sup>(14)</sup> concluíram que o teste de Bernstein positivo é necessário para demonstrar uma resposta da via aérea à acidificação esofágica na população de asmáticos por eles estudada. Em nosso estudo, dos dois pacientes que apresentaram resposta relevante à infusão de HCl, apenas um tinha esofagite diagnosticada endoscopicamente. Contudo, a visualização de esofagite à endoscopia é sujeita a variações, pois depende de observação macroscópica e de interpretação individual.

A pHmetria mostrou índice de DeMeester positivo em 77% dos pacientes do nosso estudo. Um dos pacientes que teve esse índice negativo apresentou queda do VEF<sub>1</sub> com a infusão de HCl no esôfago. O caso 7 de nosso estudo, que apresentou broncoespasmo grave, teve índice de DeMeester negativo. Em estudo do reflexo esôfago-brônquico em asmáticos, Fiss<sup>(9)</sup> relatou que 30% dos pacientes que apresentaram diminuição significativa do VEF<sub>1</sub> tinham monitorização do pH esofágico de 24 horas normal. Wilson *et al.*<sup>(10)</sup> fizeram referência a um reflexo silencioso em que ocorreria esofagite sem o registro correspondente do refluxo gastroesofágico. Outra hipótese é a de que a medida do pH não tenha demonstrado a presença do RGE naquele dia da realização do exame, o que não afasta, entretanto, a sua existência<sup>(15)</sup>. Portanto, assim como a espirometria é um exame pontual e pode não refletir a piora clínica e funcional dos pacientes ao longo de um período, o mesmo poderia acontecer com a pHmetria.

Concluindo, os asmáticos, como um grupo, não têm alteração da espirometria durante acidificação esofágica. Em casos isolados, entretanto, pode ocorrer broncoconstrição pela acidificação, assim como pela sondagem do esôfago. O tamanho da amostra estudada não permite inferências quanto à frequência de casos que reagem a procedimentos esofágicos. Contudo, nesta amostra de treze indivíduos, aproximadamente 40% apresentaram broncoespasmo em resposta à sondagem e/ou infusões. Definir as características desses indivíduos que os predispõem a essa resposta é um passo importante para o futuro do

conhecimento da fisiopatologia da asma, assim como, em casuísticas maiores, é relevante conhecer a frequência mais exata de pacientes que desenvolvem resposta imediata à infusão esofágica ou à sondagem.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Srta. Elizabete Sobrani pelo valioso auxílio durante as espirometrias e à Sra. Elizabete Aparecida dos Santos pela colaboração durante as manometrias esofágicas.

## REFERÊNCIAS

1. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AL, Schwartz J, Kokonos M, Spitzer AR, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology*. 1984;87:872-81.
2. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma. A possible reflex mechanism. *Ann. Allergy*. 1978;41:224.
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro no Manejo da ASMA. *J Pneumol*. 1998;173:24.
4. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p.87-208.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso de Espirometria. *J Pneumol*. 2002;22:122-49.
6. Johnson LF, Demeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8(Suppl. 1):52-8.
7. Field SK. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. *Chest*. 1999;115:848-56.
8. Harding SM, Guzzo MR, Maples RV. Gastroesophageal reflux induced bronchoconstriction: vagolytic doses of atropine diminish airway responses to esophageal acid infusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:A589.
9. Fiss E. Estudo do reflexo esôfago-brônquico em pacientes portadores de asma. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1993. 60p.
10. Wilson NM, Charette L, Thomson AH, Silverman M. Gastroesophageal reflux and childhood asthma: the acid test. *Thorax*. 1985;40:592-7.
11. Ekstrom T, Tibbling L. Esophageal acid perfusion, airway function and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity. *Chest*. 1989;96:995-8.
12. Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux induced bronchoconstriction: an intraesophageal acid perfusion study using state-of-the-art technology. *Chest*. 1994;106:731.
13. Tan WC, Martin RJ, Pandey R, Ballard RD. Effects of spontaneous and simulated gastroesophageal reflux on sleeping asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1394-9.
14. Kjellen G, Tibbling L, Wranne B. Bronchial obstruction after esophageal acid perfusion in asthmatics. *Clin Physiol*. 1981;92:285-92.
15. Davis MV. Effects of acid infusion into the esophagus on airflow obstruction and bronchial hyperreactivity in adult asthmatic patients. *N Y State J Med*. 1972;72:935-8.