

João Cláudio Barroso Pereira<sup>1</sup>

### Pneumopatias e doença de refluxo gastroesofágico

#### *Lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease*

Recebido para publicação/received for publication: 09.01.20

Aceite para publicação/accepted for publication: 09.03.20

#### Resumo

A doença do refluxo gastroesofágico decorre do refluxo patológico do estômago para o esófago. Quando esse refluxo ocorre fora do esófago denomina-se doença de refluxo extraesofágico.

O autor propõe uma revisão sobre as doenças pulmonares associadas ao refluxo. É avaliado, previamente, de forma resumida o conceito de cada doença e, em seguida, de modo sistemático, são discutidos a prevalência do refluxo sobre as pneumopatias, os mecanismos que explicam essas interações e o impacto do tratamento do refluxo gastroesofágico sobre as doenças pulmonares.

#### Abstract

Gastro-oesophageal Reflux Disease is a consequence of pathological reflux from stomach to oesophagus. Whenever the refluxed contents extended beyond the oesophagus itself, is called Extraoesophageal Reflux Disease.

The author proposes a review about pulmonary disorders and gastroesophageal reflux. Previously, it is evaluated in an abridged way, the concepts of each diseases and after that, in a systematic form, it is discussed the prevalence of gastro-oesophageal reflux in lung diseases, all the mechanisms studies and the impact of gastro-oesophageal treatment on lung disorders.

<sup>1</sup> Médico Tisiologista do Serviço de Atendimento Especializado da SMS-Belford Roxo, Médico do CRA-DIP do Hospital Municipal Nelson de Sá Earp e do Programa de Controle da Tuberculose da SMS – Petrópolis – Rio de Janeiro – Brasil  
E-mail: jclaudiobarroso@oi.com.br

Agradecimento especial ao Dr. José de Narciso Carvalho Neto  
Presidente da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva– Unidade Regional– Rio de Janeiro, Membro da Câmara Técnica de Endoscopia do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro, Título de Especialista em Endoscopia Digestiva  
Médico civil do Hospital Central do Exército– Rio de Janeiro

Administradora do Serviço de Atendimento Especializado da SMS-Belford Roxo: Sr.ª Althair de Araújo Silva  
Director do Hospital Municipal Nelson de Sá Earp, Petrópolis, Rio de Janeiro: Dr. Roberto Silveira

O autor conclui que é inegável a existência de uma conexão entre doença de refluxo gastroesofágico e várias doenças pulmonares, sendo mister estudos complementares para corroborar essa associação.

**Rev Port Pneumol 2009; XV (5): 899-921**

**Palavras-chaves:** Doença de refluxo gastroesofágico, doenças pulmonares, prevalência, mecanismos.

The author concludes that is undeniable the link between Gastro-oesophageal reflux and lung diseases and further reaserch is mandatory in order to corroborate this association.

**Rev Port Pneumol 2009; XV (5): 899-921**

**Key-words:** Gastro-oesophageal reflux disease, lung disorders, prevalence and mechanisms.

### **Siglas empregues neste artigo**

DRGE=doença de refluxo gastroesofágico; DREE=doença de refluxo extraesofágico; RGE= refluxo gastro esofágico; VEF1= volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF= capacidade vital forçada; DPOC= doença pulmonar obstrutiva crónica; ATS= *American Thoracic Society*; ERS= *European Respiratory Society*; FPI=fibrose pulmonar idiopática; ESP=esclerose sistémica progressiva; BO= bronquiolite obliterante; SBO=síndrome da bronquiolite obliterante; FC=fibrose quística; MNTB= micobactéria não tuberculosa.

### **Introdução**

O refluxo do conteúdo do estômago para o esófago, refluxo gastroesofágico, é um processo fisiológico que ocorre praticamente em todas as pessoas, várias vezes ao dia e de modo assintomático.

Quando este se torna patológico, é capaz de produzir sinais, sintomas e lesões recorrentes no esófago, nesse caso denomi-

nada doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), ou em localizações extraesofágicas, como orofaringe e tracto respiratório inferior, doença de refluxo extraesofágico (DREE)<sup>1,2,3</sup>.

A DRGE é uma condição comum e estima-se que cerca de 20% da população do mundo ocidental apresente sintomatologia de refluxo<sup>1</sup>. O refluxo é caracterizado por sintomas de pirose e ou regurgitação ácida, interferindo com a qualidade de vida dos doentes<sup>1,3</sup>.

A associação entre sintomas pulmonares e refluxo foi bem documentada, apesar de permanecerem dúvidas sobre se a função pulmonar anormal provoca o refluxo ou se o refluxo provoca os sintomas pulmonares<sup>4</sup>.

Ravelli *et al* consideram o refluxo gastroesofágico como possível factor desencadeante numa variedade de manifestações respiratórias recorrentes, como pneumonias, tosse crónica, laringite, asma e sibilância<sup>5</sup>.

Rothemberg *et al* observaram a relação entre doença grave reactiva das vias aéreas e refluxo gastroesofágico em portadores de doença pulmonar, fazendo uso de corticóide sisté-

mico que melhoraram os sintomas respiratórios, após cirurgia para RGE, funduplicatura de Nissen por via laparoscópica<sup>6</sup>.

Poelmans e Tack sugeriram que os diversos sintomas pulmonares e otorrinolaringológicos seriam considerados manifestações extraesofágicas do refluxo<sup>3</sup>.

González *et al* observaram sintomatologia respiratória entre 10 a 60% dos doentes com RGE e hérnia hiatal<sup>7</sup>.

Gaynor referiu que, apesar de a exacta incidência do refluxo ser ainda desconhecida, seria estimado que 25% dos doentes com DRGE apresentarem sintomas otorrinolaringológicos<sup>8</sup>.

As manifestações otorrinolaringológicas associadas ao refluxo são: tosse crónica, laringites, sinusite e otite média crónica, rouquidão, gotejamento pós-nasal, faringite, laringoespasma paroxístico, disфонia, bolo histriónico, otalgia, dor de garganta e, numa fase mais avançada, estenose subglótica e neoplasia de laringe<sup>8,9,10,11,12,13</sup>.

Os sintomas pulmonares variam de uma tosse persistente, com quadro de sibilância, a presença de roncós, dispneia grave e asfixia<sup>14</sup>.

É mister recordar que na grande maioria das vezes os sintomas otorrinolaringológicos e pulmonares se sobrepõem às queixas esofágicas, de tal modo que a pirose e a disfagia podem ser incomuns e ausentes<sup>10,11,14,15</sup>.

A seguir, serão discutidas as doenças pulmonares envolvidas com a DRGE. Serão abordados a prevalência do refluxo em cada doença, os mecanismos específicos e o impacto do tratamento do refluxo sobre a pneumopatia.

### Asma

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas com manifestações de hiper-

sensibilidade brônquica e limitação variável ao fluxo aéreo, espontaneamente reversível com tratamento medicamentoso, à base de corticosteróides e broncodilatadores. Uma série de factores genéticos e ambientais favorecem o desenvolvimento e a manutenção dos sintomas. O seu diagnóstico baseia-se nos achados clínicos e funcionais (redução do VEF1 e da relação VEF1/CVF) e o tratamento é realizado com anti-inflamatórios esteróides, durante a fase de manutenção, e broncodilatadores nas crises<sup>16</sup>.

### Prevalência do RGE na asma

De todas as pneumopatias associadas ao RGE, a asma é a mais conhecida e, conseqüentemente, a mais divulgada e estudada. Essa associação foi inclusive inicialmente descrita por Sir William Osler, em 1892. A frequência do refluxo entre asmáticos oscilou de 34 a 89% em diferentes estudos<sup>17</sup>.

### Mecanismos

Wong *et al* referiram que mais da metade dos doentes com asma de difícil controlo foram diagnosticados com RGE associado<sup>18</sup>. Entretanto, conceitos sobre que condição se desenvolveria inicialmente e sobre uma relação causa efeito entre as duas doenças não foram totalmente elucidados<sup>19,20,21,22,23</sup>.

Kiljander e Cibella referiram o RGE como possível *trigger* ou desencadeante para a broncoconstrição e exacerbações na asma<sup>20,24,25</sup>. Harding relatou a interacção esofagopulmonar através de uma variedade de mecanismos, nos quais uma doença desencadearia a outra, e vice versa<sup>26</sup>.

Muitos dos mecanismos esclarecidos e usados para entender a interacção entre asma e reflu-

xo poderiam ser empregues para explicar a associação refluxo e pneumopatias em geral. Na asma, o refluxo actuaria como provável desencadeante, indiretamente pelos reflexo vagal, reflexos do sistema nervoso central e via reflexa axonal. Quando activados, os nociceptores das vias aéreas e do esófago responderiam com manobras de tosse, broncoespasmo, produção de muco e hipersecreção ácida, respectivamente. As vias nervosas sensoriais do tracto respiratório e do esófago terminariam nas mesmas regiões do SNC e consequentemente haveria uma interação sinérgica entre nociceptores esofágicos e inervação das vias respiratórias, precipitando sintomatologia da asma associada ao refluxo<sup>25</sup>. Directamente, o outro mecanismo seria através da microaspiração de pequenas quantidades de ácido no esófago proximal que neutralizariam as defesas das vias aéreas, expondo o epitélio e produzindo aumento das respostas inflamatórias<sup>26,27</sup>. A microaspiração também libertaria neurotransmissores pró-inflamatórios, como a substância P, que actuariam como mediadores na vasodilatação e no recrutamento das células inflamatórias<sup>26,27</sup>. A asma poderia propiciar o surgimento do refluxo através:

- da disfunção autonómica;
- da obstrução respiratória que resultaria em pressão pleural mais negativa que aumentaria o gradiente de pressão entre o tórax e o abdómen, favorecendo o refluxo;
- da maior prevalência de hérnia hiatal;
- das alterações a contractilidade diafragmática crural;
- do uso de broncodilatadores.

Os beta-agonistas agiriam reduzindo a pressão basal do esfíncter esofágico inferior,

relaxando-o. Doses sequenciais de albuterol e corticóides orais estimulariam o refluxo de ácido no esófago em doentes susceptíveis<sup>27</sup>.

### **Impacto da terapia medicamentosa**

A terapia medicamentosa com bloqueador H2 e inibidores da bomba de prótons associados ou não a funduplicatura de Nissen reflectiram de certo modo sobre a sintomatologia da asma, reduzindo a necessidade do uso de medicamentos e até na melhoria da função pulmonar<sup>20,28,29,30,31,32</sup>.

Harding observou a regressão dos sintomas em cerca de 30% dos doentes asmáticos tratados com inibidor da bomba de prótons, duas vezes por dia, durante 30 dias<sup>29</sup>.

Sontag *et al* compararam os efeitos do tratamento médico e cirúrgico para DRGE e seus efeitos sobre a asma e constataram melhoria da asma em 74,9% no grupo de doentes tratados com funduplicatura de Nissen e melhoria de apenas 9,1% no grupo tratado apenas com terapêutica oral<sup>31</sup>.

Gibson *et al* refutaram a efectividade do tratamento antirrefluxo e o seu benefício na asma. A metanálise de estudos controlados e randomizados concluiu que as terapêuticas clínicas e cirúrgicas não melhoraram o controlo sintomático na asma. Certos subgrupos de asmáticos beneficiaram, sendo difícil prever quais os que responderam<sup>33</sup>.

Legget *et al* analisaram os efeitos do RGE em doentes diagnosticados como asma de difícil controlo (sintomas refractários e persistentes, manutenção com corticóide inalatório e uso de beta-agonistas de longa duração e de corticóide sistémico nos 12 meses que antecederam o estudo). Os autores concluíram que a identificação e o tratamento do refluxo não melhorou o controlo da asma

nesses doentes, apesar da redução dos sintomas de refluxo<sup>34</sup>.

Littner *et al* também estudaram a associação entre asma de difícil controlo e refluxo. Os critérios da asma de difícil controlo considerados por esses autores foram diferentes dos expostos por Legget *et al*. Littner considerou entre outros critérios os doentes asmáticos com mais de 18 anos, com queixas de pirose, asma moderada a severa, valores do VEF1 superior a 50% e inferior a 85% do predito, melhoria de 12% do VEF1 basal após inalação com 180 microgramas de albuterol, tratamento com corticóides inalatórios, relato de 5 ou mais crises de dispneia e sibilância durante 4 semanas que antecederam o estudo, uso de doses estáveis de medicação para asma e pelo menos 4 semanas anterior ao estudo. Os autores concluíram que a administração de 30mg de lansoprazole por dia não resultou na melhoria dos sintomas da asma, não houve redução do albuterol inalatório e também não representou efeitos sobre função pulmonar e dos sintomas de refluxo. Entretanto, essa dose foi capaz de reduzir a exacerbação da asma e melhorou em alguns aspectos a qualidade de vida desses doentes<sup>35</sup>.

### Tosse crónica

A tosse crónica é um dos sintomas cardinais na pneumologia. Está associada a diversas situações, inclusive ao refluxo gastroesofágico assintomático<sup>36,37,38</sup>.

### Prevalência

Após a asma e sinusopatias, a DRGE é considerada actualmente como a terceira causa de tosse crónica em cerca de 20% dos doentes<sup>39,40</sup>.

### Mecanismos

Os mecanismos propostos para o RGE desencadear a tosse crónica seriam o reflexo broncoesofágico, a micro e macroaspiração de ácido e o aumento de pressão abdominal<sup>2,41</sup>. A presença de ácido clorídrico no esófago distal ou esófago inferior seria capaz de estimular a capsaicina a libertar taquicinina das terminações nervosas, taquicininas como a substância P que, por sua vez, estimulariam as fibras C e induziriam o mecanismo da tosse. Seriam também descritos aumentos da susceptibilidade das fibras C mediadas pelo vago<sup>42,43,44,45,46</sup>.

Wu *et al* mostraram um aumento significativo da resposta da tosse após perfusão ácida no esófago distal em doentes com asma leve. Foram realizados endoscopia digestiva alta, monitorização do pH esofágico, espirometria e teste de indução de tosse com capsaicina inalatória em doentes com sintomas de asma leve e de esofagite<sup>42</sup>.

Foi demonstrado que a perfusão ácida no esófago distal exacerbaria a resposta da tosse, porém sem induzir o surgimento da tosse espontânea. Seria importante recordar que isso também seria passível de ocorrer em doentes com asma leve, sem sintomatologia de disfagia, regurgitação e pirose retroesternal<sup>42</sup>.

### Impacto do tratamento

Apesar do tratamento empírico com a supressão ácida e outras medidas, como dieta antirrefluxo e terapêutica procinética para diagnosticar tosse induzida pelo refluxo fossem alternativas razoáveis, como estratégia diagnóstica, houve poucos estudos que validaram este tipo de terapêutica para a tosse provocada pelo refluxo<sup>44,45,46</sup>.

O tempo necessário e a posologia empregue para o tratamento e resolução da tosse ocasio-

nada pelo refluxo foram variados nos diferentes trabalhos. Ocorreu em alguns casos recidiva da tosse, quando a terapêutica terminou, sendo necessário posterior retratamento.

Ours *et al* concluíram que tratamento com omeprazole seria mais apropriado para terapêutica empírica e método diagnóstico para tratamento da tosse induzida pelo refluxo. O tratamento indicado com supressão antiácida a longo prazo, aproximadamente um ano, tornou-se necessário para evitar recidiva da tosse<sup>44</sup>.

Poe RH *et al* sugeriram que dose única matinal de bloqueador de bomba de prótons e fármacos procinéticos seriam indicadas, quando houvesse sintomas de disfunção esofágica e tosse. Em poucos doentes, um período de 8 semanas de terapêutica foram necessárias para remissão completa dos sintomas<sup>47</sup>.

A terapêutica cirúrgica antirrefluxo pôde eliminar efectivamente a tosse ou significativamente melhorá-la, sendo indicada nos casos de tosse relacionada com o refluxo e sem resposta à terapêutica medicamentosa agressiva<sup>42,46</sup>.

## DPOC

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença tratável com comprometimento pulmonar e sistémico, caracterizada pela obstrução das vias aéreas não totalmente reversível, com curso geralmente progressivo associado a uma resposta inflamatória pulmonar, após exposição ao tabagismo, gases tóxicos e outras partículas<sup>48</sup>.

## Prevalência

A prevalência da DRGE na DPOC oscilou entre 0 a 62% e ainda não foi bem estabelecida, ao contrário do que ocorre na asma<sup>49,50,51</sup>.

Serag e Sonnemberg demonstraram, retrospectivamente, um risco aumentado de doenças pulmonares, inclusive DPOC, em casos de esofagite de refluxo, comparado com o grupo-controlo<sup>52</sup>.

Andersen e Jensen observaram uma prevalência aumentada de doenças esofágicas benignas, como refluxo, insuficiência do esfíncter esofágico inferior, hérnia hiatal e esofagites em doentes com DPOC<sup>53</sup>.

Mokhelesi *et al* relataram que 20% dos doentes portadores de DPOC apresentaram disfagia, referida ao refluxo<sup>54</sup>.

Dent *et al* encontraram prevalência de RGE proximal em DPOC avançada, aproximadamente cinco vezes mais do que na população em geral<sup>55</sup>.

Stein *et al* referiram disfunção cricofaríngea em 17 de 25 doentes com DPOC que apresentaram exacerbações frequentes<sup>55</sup>.

## Mecanismos

Prováveis mecanismos relacionados nos doentes com DPOC que favoreceriam o refluxo seriam: aumento da pressão intratorácica, hiperinsuflação pulmonar com consequente abaixamento da cúpula diafragmática, tosse frequente e uso de broncodilatadores<sup>56</sup>. O refluxo induziria também a microaspiração e a broncoconstrição reflexa na DPOC. A hiperinsuflação pulmonar severa e consequente rebaixamento da cúpula diafragmática, broncoespasmo e tosse vigorosa, contribuiriam para o aumento da pressão intratorácica e intra-abdominal, exacerbando o refluxo. Os medicamentos beta 2 agonistas, os anticolinérgicos e a teofilina reduziram a pressão do esfíncter esofágico inferior, possibilitando o refluxo<sup>56,57</sup>.

Uma outra situação peculiar na DPOC e RGE seria uma alteração ou défice da coor-

denação entre deglutição e respiração. Consequentemente, doentes portadores de DPOC com alterações de coordenação deglutiriam mais comumente pela interrupção da fase inspiratória e resumiriam o seu ciclo respiratório, significativamente mais, durante a inspiração<sup>57</sup>.

### Impacto do tratamento

Na comorbilidade DPOC e RGE foi possível considerar que a doença pulmonar obstrutiva crónica predispôs ao refluxo, assim como foi plausível aceitar a hipótese de que o RGE assintomático e sintomático fossem eventos deflagradores da DPOC grave e de um aumento da frequência das exacerbações, provando que nos doentes portadores de RGE e DPOC houve uma pior qualidade de vida, quando comparados com os portadores apenas de DPOC<sup>58,59,60,61,62</sup>.

Embora a terapêutica antirrefluxo não tivesse conseguido êxito em modificar o curso inexorável da DPOC avançada e nem minimizar o número das exacerbações, foi possível, com a supressão ácida do refluxo, reduzir a sintomatologia geral de ambas as doenças, contribuindo de certo modo para melhorar a qualidade de vida nesses doentes<sup>58,63</sup>.

### Doenças pulmonares intersticiais

As pneumonias intersticiais difusas pertencem a um grupo distinto de doenças que comprometem o interstício, à custa de células inflamatórias, às vezes fibrose, ou proliferação fibroblástica. Na classificação da ATS e da ERS foram incluídas sete doenças distintas: fibrose pulmonar idiopática (FPI), pneumonia intersticial não específica, bronquiolite obliterante com pneumonia em or-

ganização, bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial, pneumonia descamativa, pneumonia intersticial aguda e pneumonia intersticial linfóide. Um outro tipo, a pneumonia intersticial bronquiolo-cêntrica, poderá ser futuramente incorporada nessa classificação. Para o diagnóstico das doenças pulmonares intersticiais é mister a associação do quadro clínico, radiológico e histopatológico<sup>64</sup>.

### Prevalência

Houve maior prevalência de refluxo na FPI, quando comparado com os casos-controlo e outras causas de doença intersticial, porém nenhuma relação causal foi estabelecida apropriadamente<sup>65</sup>.

Patti *et al* sugeriram que o RGE esteve relacionado com a causa e a progressão de FPI e pelo menos 2/3 dos doentes com fibrose tiveram refluxo, sendo este relacionado com baixas pressões no esfíncter esofágico inferior, a peristalse esofágica anormal e permanência de refluxo, tanto na posição de decúbito supino, como de pé<sup>65</sup>.

Raghu, num estudo prospectivo de 65 doentes com FPI, observou que em 87% houve uma prevalência de refluxo ácido anormal e em 76% foi demonstrado exposição ácida no esófago distal. Apenas 47% destes doentes tiveram sintomatologia clássica de refluxo (pirose e regurgitação). A presença de refluxo anormal foi altamente prevalente, porém clinicamente oculta, em portadores de FPI<sup>66</sup>.

Tobin *et al* referiram que em mais de 90% dos doentes com FPI foi observado refluxo, sendo este um importante factor de risco para o desenvolvimento e progressão da fibrose<sup>67</sup>; inclusive, o consenso internacional

para pneumopatias intersticiais listou o refluxo como um dos cinco factores de risco para a fibrose pulmonar<sup>68</sup>.

Sweet *et al*, num trabalho com 30 doentes portadores de FPI, mostrou a confirmação de RGE sintomático em 67% dos casos. Foi também observado que o refluxo estava associado à diminuição da pressão no esfíncter esofágico inferior e que a presença da peristalse anormal no esófago se estendeu ao esófago proximal<sup>69</sup>.

### Mecanismos

Trabalhos datados da década de 50 do século XX mostraram que a presença contínua e recorrente de ácido nas vias aéreas inferiores provocou espectros de lesões que variaram de uma resposta inflamatória com edema associado a dano epitelial e alterações de permeabilidade microvascular, até ao extremo de proliferação fibroblástica, aderência de septo, espessamento alveolar e fibrose<sup>70,71,72,73,74,75,76</sup>.

Raghu *et al* levantaram a hipótese de a presença de ácido oriundo do refluxo ter actuado no desenvolvimento e na progressão da FPI e, conseqüentemente, a sua supressão nesses doentes ter acarretado uma oportunidade para que os alvéolos se recuperassem da fibrose. Além disso, o tratamento com a supressão ácida impediu a microaspiração crónica de gotículas de ácido e a inflamação contínua<sup>77</sup>.

### Impacto do tratamento

O tratamento da supressão ácida para o refluxo na fibrose pulmonar idiopática resultou na estabilização ou melhoria da função pulmonar, às custas da CVF e da difusão de monóxido de carbono, além de diminuir o

número das exacerbações na fibrose idiopática. Ao inibir a produção do ácido, especulou-se que foi dada aos pulmões uma oportunidade de recuperação, ao invés da progressão para fibrose, que talvez fosse perpetuada pela injúria recorrente do ácido, devido a aspiração crónica, e pela inflamação conseqüente a esses processos<sup>77</sup>.

### Esclerose sistémica progressiva

A esclerose sistémica progressiva (ESP) é uma doença caracterizada pelo espessamento cutâneo e variado grau de comprometimento orgânico, inclusive esofágico e pulmonar. O compromisso esofágico na ESP refere-se à disfagia e à disfunção da motilidade esofágica, resultando inclusive em fibrose, numa fase mais avançada. As manifestações esofágicas mais comumente observadas foram: RGE, esófago de Barrett, adenocarcinoma, esofagite infecciosa e induzida por fármacos<sup>78,79,80</sup>. A nível pulmonar, são observadas hipertensão pulmonar e fibrose difusa<sup>78,79</sup>.

### Prevalência

Cerca de 90% dos doentes com esclerodermia apresentam sintomas de doença esofágica<sup>81</sup> e em 70 a 80% destes são descritas alterações sugestivas de fibrose pulmonar na autópsia<sup>81,82</sup>.

O padrão de fibrose pulmonar encontrado na ESP é semelhante ao das doenças pulmonares intersticiais ou, mais especificamente, fibrose pulmonar idiopática. Geralmente, é mister lembrar que os portadores de esclerodermia apresentam doença pulmonar intersticial coexistindo com refluxo gastroesofágico<sup>82</sup>.



### Mecanismos

A doença pulmonar intersticial na ESP não seria apenas consequência do RGE, mas também, possivelmente, de uma resposta autoimune inflamatória mediada e autoimune vascular<sup>82</sup>.

Outro mecanismo provavelmente associado foi a diminuição da motilidade esofágica. Lock *et al*, ao investigarem a relação entre disfunção esofágica e lesão pulmonar na ESP, corroboraram essa associação, ao verificarem que, quanto mais intensa a disfunção da motilidade esofágica, maior a redução do volume pulmonar<sup>83</sup>.

### Impacto do tratamento

Johnson *et al* estudaram o papel do refluxo na doença pulmonar associada a esclerodermia e verificaram que a terapêutica antirrefluxo agressiva, com inibidores da bomba de prótons e antiácidos, pode ser útil em reduzir o dano pulmonar, conseqüente a aspiração nesses doentes, havendo evidência clínica e radiológica de melhoria da pneumonia aspirativa após usar medicação antirrefluxo<sup>84</sup>.

Por outro lado, Troshinski *et al* refutaram a ideia da associação DPI na ESP e RGE, pois não foi encontrada diferença significativa na capacidade pulmonar total e na capacidade vital forçada entre os grupos de doentes sintomáticos pulmonares<sup>85</sup>, portadores de esclerodermia com presença ou ausência de refluxo proximal ou distal e presença ou ausência de peristalse esofágica distal, tratados com terapia antirrefluxo<sup>85</sup>.

Os tratamentos clínicos e cirúrgicos apropriados para o refluxo foram capazes de minimizar os seus sintomas e as suas complicações, porém a longo prazo esse não foi capaz de influenciar o curso progressivo da fibrose pulmonar na esclerodermia<sup>83,84</sup>.

### Pós-transplante pulmonar, bronquiolite obliterante (BO) e síndrome de bronquiolite obliterante (SBO)

As doenças pulmonares avançadas referem-se àquelas em estágio adiantado de evolução, sendo passíveis de transplante pulmonar, como opção terapêutica, sendo destacadas: deficiência de alfa 1 antitripsina, fibrose quística, fibrose pulmonar idiopática, sarcoidose, hipertensão pulmonar primária ou secundária, linfangioleiomiomatose, histiocitose de células de Langerhans, DPOC e bronquiectasias difusas. O objetivo do transplante pulmonar é restaurar a função pulmonar avançada e as opções cirúrgicas nesses doentes são o transplante pulmonar simples, duplo, transplante coração pulmão e transplante lobar de um dador vivo compatível.

### Prevalência

Foi descrita alta prevalência de RGE nos portadores de doença pulmonar em fase avançada, com indicação para transplante de pulmão<sup>86,87,88,89,90</sup>.

D'Ovidio observou que, em 78 doentes com doença pulmonar avançada e com indicação de transplante pulmonar, 63% referiram sintomatologia de refluxo e quase 80% destes apresentaram dismotilidade esofágica com hipotonia do esfíncter esofágico inferior e, em 44% destes, houve esvaziamento gástrico retardado e prolongado<sup>87</sup>.

Hartwig *et al* verificaram, num estudo retrospectivo de 458 doentes candidatos a transplante pulmonar, que em 74 destes houve 56,8% de estudos anormais da avaliação ambulatoria do pH de 24 horas, antes do transplante, e que, em 158 doentes, 74,9%

apresentaram estudos anormais de avaliação do pH de 24 horas pós-transplante<sup>89</sup>.

A presença de refluxo antes do transplante pulmonar nos doentes com doença avançada foi fortemente associado ao refluxo no pós-transplante, sendo uma situação bastante peculiar a ser considerada e questionada. A maioria dos trabalhos de revisão não citou este antecedente de refluxo gastroesofágico. O mesmo pode ser dito em relação às outras doenças pulmonares<sup>87</sup>.

### Mecanismos

Os factores relacionados com as doenças pulmonares avançadas, numa fase pré-transplante, foram os mecanismos de defesa pulmonar, como a tosse, *clearance* e transporte mucociliar, que uma vez diminuídos facilitaram o refluxo<sup>87,89,91</sup>.

No que tange à situação pós-transplante, a cirurgia poderia de forma iatrogénica lesar o nervo vago e, conseqüentemente, acarretar esvaziamento gástrico prolongado e retardado, hipomotilidade esofágica e refluxo. Foi também descrito um efeito do transplante pulmonar sobre a mecânica do diafragma e sobre a competência dos esfíncteres esofágicos distal e proximal<sup>87,89,91</sup> e modificações relativas nas pressões intratorácicas e intra-abdominal<sup>89,90,91,92</sup>, assim como o uso de imunossuppressores e corticóides, que prolongariam o esvaziamento gástrico<sup>87,89,92</sup>.

Foi aceitável e concebível que quanto maior o tempo de contacto e o volume de ácido do refluxo na árvore respiratória maior a probabilidade da lesão directa do parênquima. A presença do conteúdo do refluxo estimulou, indirectamente, uma resposta imunológica contra o enxerto e contra o pulmão transplantado<sup>87,89,91</sup>.

### Bronquiolite obliterante

#### e síndrome da bronquiolite obliterante

Os doentes transplantados alogénicos ou autólogos de pulmão podem desenvolver bronquiolite obliterante e sua correlata clínica, síndrome da bronquiolite obliterante, como factor limitante do sucesso cirúrgico, levando à deterioração progressiva da função pulmonar, não explicada por estenose da anastomose brônquica, infecção ou rejeição aguda<sup>86,92</sup>.

A bronquiolite obliterante (BO) ou bronquiolite constrictiva relaciona-se com o achado histopatológico de fibrose da submucosa ou peribronquiolar, resultando no estreitamento extrínseco e obliteração de lúmen bronquiolar<sup>86,93</sup>. Neste processo de obliteração e fibrose de lúmen das pequenas vias aéreas, há obstrução progressiva e facilitação das infecções pulmonares<sup>86,89,93</sup>.

A síndrome de bronquiolite obliterante (SOB) é caracterizada clinicamente pela obstrução também progressiva das vias aéreas e, fisiologicamente, pelo decréscimo do valor do VEF1 em 20% ou mais, quando comparado com os valores basais nos doentes pós-transplante<sup>85</sup>, e afecta cerca de 50 a 60% dos doentes em cinco anos após transplantes<sup>87,89</sup>. O RGE seria um dos factores causais associados à BO e à SOB<sup>93</sup>.

### Mecanismos

A aspiração retrógrada, secundária ao refluxo, provocaria uma reacção aloimune contra o endotélio e o epitélio das vias aéreas, potenciando lesão de aloenxerto pulmonar e desenvolvendo a bronquiolite obliterante e a síndrome de bronquiolite obliterante<sup>89</sup>.

As secreções ácidas e biliares do refluxo contribuiriam para que as lesões de enxerto

pulmonar fossem mediadas pela IL8, IL15 e neutrófilos alveolares. Elevados níveis de ácidos biliares, de IL8, e aumento de neutrófilos no lavado broncoalveolar destes doentes no pós-transplante de pulmão, foram considerados como marcadores clínicos putativos do desenvolvimento e da progressão da síndrome de bronquiolite obliterante<sup>87</sup>.

### Impacto do tratamento

A repercussão do tratamento do refluxo gastroesofágico sobre a função pulmonar nos doentes com doença pulmonar avançada, que se submeteram ou não ao transplante, mostrou que em relação ao tratamento clínico do refluxo com inibidores de bomba de prótons, antiácidos e antagonistas de receptores de histamina, não foram eficazes, quando comparado com a fundoplicatura de Nissen<sup>92</sup>. A fundoplicatura laparoscópica de Nissen apresentou êxito na melhoria da função de aloenxerto nos doentes, durante a fase inicial da SOB. Apesar de não haver mudanças imunológicas e patológicas da fibrose peribrônquica na SOB, foram descritas melhoras consistentes do VEF1, considerado como indicador de sucesso nesses casos e maior sobrevida<sup>92,93</sup>.

Essa cirurgia foi bem tolerada nos doentes com doença pulmonar avançada, apesar de haver mais episódios de rejeição, sendo essa mais grave e com maior incidência da SOB<sup>92</sup>. Portanto, doentes candidatos ao transplante ou já transplantados que evoluíram com declínio dos valores de VEF1, somando-se a rejeição aguda e complicações infecciosas, deveriam ser avaliados quanto ao refluxo e à possível indicação para fundoplicatura de Nissen<sup>92</sup>.

### Síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono

A síndrome da apneia obstrutiva do sono é definida como obstrução das vias aéreas superiores recorrentes, durante o período do sono, provocando consequente dessaturação da oxiemoglobina e despertar nocturno, associado a hipersonolência diurna. Esta obstrução leva à cessação da respiração e consequente hipóxia e hipercapnia. Os eventos respiratórios anormais durante o sono são diagnosticados pela polissonografia<sup>94,95</sup>.

### Prevalência

Doentes com SAHOS tiveram alta prevalência de refluxo sintomático e confirmado, quando comparados com os doentes roncoadores, sem apneia e com a população em geral<sup>96</sup>. Penzel *et al*, ao estudarem 15 doentes com apneia do sono, verificaram que todos tinham refluxo confirmado pela avaliação de estudos de monitorização de pH, e destes apenas cinco apresentaram sintomatologia para refluxo<sup>97</sup>.

Este mesmo autor, num outro estudo, mostrou que, em 52 doentes com refluxo, 37 apresentaram refluxo durante o sono, associado a apneia e a hipopneia<sup>98</sup>.

Graft *et al* observaram que, em 17 doentes com apneia obstrutiva do sono, apenas 11 tiveram refluxo anormal<sup>99</sup>.

Kerr *et al*, em seis doentes com apneia obstrutiva do sono, encontraram cinco que apresentaram RGE nocturno anormal corroborado por métodos de monitorização de pH<sup>100</sup>.

### Mecanismos

Durante o sono fisiológico normal, existiriam muitas modificações no esófago e na

junção gastroesofágica que contribuiriam para a patogénese do RGE<sup>101,102</sup>.

O sono pode alterar os mecanismos fisiológicos que actuam na *clearance* esofágica, como: diminuição da deglutição, aumento da exposição ácida, diminuição da produção da saliva, redução da libertação da saliva no esófago distal, declínio da pressão basal do esfíncter esofágico superior, atraso do esvaziamento gástrico e aumento da produção ácida. Todas estas alterações contribuem para a exposição ácida prolongada, durante o período do sono nocturno, resultando em séria injúria da mucosa e conseqüente refluxo<sup>101</sup>.

Além destes mecanismos fisiológicos normais de defesa do esófago, os doentes com SAHOS apresentaram modificações acentuadas da pressão intrapleural, tornando-a mais negativa, e também da pressão transdiafragmática, durante a apneia, contribuindo para a ocorrência do refluxo<sup>101</sup>.

Seria questionável se a hipóxia contribuiria para refluxo. Kiatchosakun *et cols* sugeriram que a hipóxia induziu um mecanismo protector contra o refluxo, aumentando o tónus do esfíncter esofágico inferior<sup>103</sup>. Teramoto *et al* observaram que durante a hipóxia ocorreu défice de deglutição, favorecendo o refluxo<sup>104</sup>. Algumas características associadas a SAHOS, incluindo obesidade, ingestão de álcool, tabagismo, foram também factores de risco para o refluxo<sup>105</sup>.

### **Impacto do tratamento**

O emprego de inibidores da bomba de prótons demonstrou um bom controlo da pirose durante o período nocturno, sendo neste período mais responsivo do que no período diurno.

Orr *et al* observaram que em 42 doentes houve redução da sintomatologia de refluxo

após uso de rabeprazole, porém não houve nenhuma diferença ao usar fármaco e placebo nas medidas objectivas da polissonografia. Entretanto, os doentes referiram melhor qualidade de sono e reduzido número de despertar nocturno. Neste trabalho, os autores concluíram que o tratamento antirrefluxo melhorou as medidas subjectivas relacionadas com o sono, porém não houve qualquer impacto sobre as medidas objectivas referentes ao sono<sup>106</sup>.

Johnson *et al* observaram que 635 doentes, com RGE e qualidade de sono e de vida prejudicadas, foram tratados com esomeprazole (20 a 40mg ao dia) e houve importante melhoria da qualidade do sono, pela redução do número de dias de distúrbio do sono associados ao RGE<sup>107</sup>.

Dimarino *et al* demonstraram que nos doentes com refluxo, confirmado por métodos endoscópicos e testes de pH, e portadores de distúrbios do sono, doses padronizadas de omeprazole reduziram, além dos sintomas de refluxo, os despertares nocturnos, e houve melhoria da eficiência do sono, aumentaram o sono REM e o tempo total do sono. Ocorreu regressão dos sintomas respiratórios associados aos distúrbios do sono<sup>108</sup>.

O uso contínuo de CPAP para a apneia foi capaz de minimizar e mesmo reverter, quase que completamente, a sintomatologia nocturna de refluxo relacionado com a apneia do sono<sup>109,110</sup>.

Teramoto *et al* relataram que sintomas de RGE nos doentes com apneia foram revertidos pelo uso de CPAP nasal<sup>111</sup>.

Kerr *et al* também referiram que o tratamento com CPAP nasal à noite corrigiu o refluxo gastroesofágico relacionado com a apneia do sono<sup>112</sup>.

### Fibrose quística

A fibrose quística é uma doença crónica autossómica recessiva que acomete mais os recém-nascidos, crianças e adolescentes da raça branca, na sua forma clássica, pulmonar. A média de sobrevida encontra-se acima dos 30 anos e as formas não clássicas, mais suaves comprometem os adultos. É causada por mutações qualitativas e quantitativas da proteína transmembrana reguladora de transporte iónico (CFTR) de cloro e sódio, levando à diminuição na secreção de fluidos, aumentando a viscosidade, espessando as secreções e favorecendo a obstrução das vias respiratórias, que se acompanha de inflamação e fibrose, posteriormente. Acomete, além dos pulmões, o pâncreas, os intestinos, o fígado, os testículos e também o esófago, entre outros órgãos<sup>113,114</sup>.

A DRGE pode ser tanto uma das manifestações clínicas da fibrose quística no esófago, quanto um dos factores agravantes da evolução da doença e declínio da função pulmonar<sup>113,114</sup>.

### Prevalência

Foi descrita alta prevalência de refluxo nos doentes portadores de fibrose quística. Brodzicki *et al* verificaram que, numa amostra de 40 crianças com FC e idades variando entre 1 a 20 anos, houve o diagnóstico de DRGE em 22 doentes (55%), confirmado por métodos de medição de pH<sup>115</sup>.

Ledson *et al* realizaram questionário estruturado em 50 doentes adultos com FQ e aferição do pH durante 24 horas e manometria esofágica em 10 doentes e observaram que em 47 houve sintomas de refluxo e 6 destes 10 apresentaram manometria anormal, sugerindo diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior. Os resultados

deste trabalho mostraram que os adultos com FQ tiveram altas taxas de sintomas de RGE, com diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior e permanência do refluxo ácido<sup>116,117</sup>.

### Mecanismos

Nos portadores de FQ, as alterações da função pancreática e duodenal aumentaram níveis de enteroglucagon, resultando no esvaziamento gástrico retardado e na secreção excessiva de ácido<sup>118</sup>.

Os sintomas pulmonares, como tosse e sibilância, contribuíram para aumentos da pressão transdiafragmática e intraabdominal, facilitando o refluxo esofágico. Outros factores, como alterações da forma da parede torácica e o rebaixamento da cúpula diafragmática, contribuíram para interrupção parcial a total do esfíncter esofágico inferior, colaborando para o refluxo<sup>116,117,118,119</sup>.

### Impacto do tratamento

O RGE silencioso ou assintomático contribuiu para o agravamento dos sintomas respiratórios e do declínio da função pulmonar nos portadores de FQ, candidatos ou não a cirurgia de transplante pulmonar<sup>116</sup>.

O impacto do RGE sobre as crianças com FQ e gastrostomizadas foi avaliado pelo *status* nutricional, função respiratória e sobrevida dessas crianças. Foi corroborado que as crianças do sexo feminino apresentaram refluxo sintomático e silencioso, diagnosticado pela clínica e por métodos endoscópicos, ganharam pouco peso e houve decréscimo do VEF1, sendo que nesses casos o prognóstico foi muito reservado e com menor sobrevida<sup>120</sup>.

O refluxo gastroesofágico silencioso e ou sintomático contribuiu para o declínio da função pulmonar e VEF1, antes e após a cirurgia de transplante de pulmão, nos casos de fibrose quística<sup>118,119,121</sup>.

Ainda é discutível a eficácia do tratamento antirrefluxo e a sua consequência sobre a função pulmonar na FQ. Pouco foi divulgado sobre o assunto, sendo necessários estudos mais aprofundados sobre o tema. Sugeriu-se que o tratamento do refluxo fosse instituído o mais precoce e agressivo possível, inclusive devendo ser considerada cirurgia de correção do refluxo, caso houvesse persistência do quadro, indicações e condições para realizá-la<sup>116,120,121</sup>.

### **Pneumonia aspirativa**

A pneumonia aspirativa é decorrente da aspiração do conteúdo da orofaringe ou do estômago para o interior do tracto respiratório, causando um processo infeccioso. O conteúdo da substância aspirada varia de bactérias gram negativas e anaeróbias, a substâncias não usuais, como corpos estranhos e óleo *diesel*, por exemplo. Uma doença à parte que merece ser citada é a síndrome de Mendelson, causada pela aspiração de material gástrico não colonizado que provoca uma pneumonite gástrica<sup>122,123</sup>.

### **Prevalência**

Os dados existentes sobre a prevalência do RGE na pneumonia aspirativa variaram nos diversos estudos. Tanto em crianças, quanto em adultos, o RGE representou um dos factores de risco para pneumonia aspirativa. O RGE assintomático ou sintomático foi registado em cerca de 25 a 80% das crianças com doenças respiratórias crónicas recorrentes.

Num estudo na Índia, Eluvathingal 2003, com 312 crianças com infecção respiratória crónica recorrente, de provável causa aspirativa, 34,6%, ou cerca de 108 doentes, tiveram RGE confirmado através da cintigrafia gastroesofágica.

Esse mesmo trabalho observou que a prevalência de RGE no grupo de crianças menores de 18 meses foi de 41,7% e a prevalência do RGE nas crianças com idade superior a 18 meses correspondeu a 24,6%. A diferença obtida pôde ser explicada pelas modificações fisiológicas no esófago, fazendo com que o RGE diminuísse ou mesmo desaparecesse a partir do décimo oitavo mês de vida<sup>124</sup>.

Cerca de 50% dos indivíduos adultos normais fazem microaspirações durante o sono. Algumas condições, como idade avançada, doença neurológica, alterações do *status* mental, como ingestão alcoólica, crises convulsivas, higiene oral precária e, inclusive, DRGE actuarium como factores de risco para pneumonia.

Episódios de refluxo e de aspiração que ocorreram durante ou pouco tempo após as refeições foram confirmados inclusive pela cintigrafia, sendo encontrados em 52% dos doentes adultos com laringite posterior e em 15% daqueles com aspiração pulmonar<sup>125</sup>.

Ravelli *et al* detectaram microaspiração em aproximadamente 50% dos doentes com manifestações respiratórias refractárias<sup>5</sup>.

### **Pneumonia associada à ventilação mecânica**

#### **Prevalência do RGE nas pneumonias associadas à ventilação mecânica**

O RGE foi referido em aproximadamente 50% dos doentes a receber ventilação me-

cânica, sendo o conteúdo gástrico e biliar contaminado um dos factores de risco para pneumonia associada à ventilação mecânica<sup>126,127,128,129</sup>.

Metheny *et al*, num estudo com 360 doentes com pneumonia internados no CTI, encontraram níveis elevados de pepsina positiva na secreção traqueal, relacionados com DRGE em 42% desses casos. Isto corroborou que a incidência de pneumonia estava associada ao refluxo<sup>130</sup>.

### Mecanismos do RGE nas pneumonias aspirativas sem necessidade de ventilação mecânica

Foram descritos basicamente dois mecanismos: pela microaspiração contínua do conteúdo gástrico ou biliar para as vias aéreas e pelo reflexo vagal a nível da laringe e do pulmão deflagrado pela passagem do conteúdo gástrico do esófago para as vias respiratórias<sup>5, 131</sup>.

### Mecanismos do refluxo nos casos associados a ventilação mecânica

Foram descritos vários factores que em potencial estivessem implicados na presença de RGE, durante a ventilação mecânica:

- A presença da sonda nasogástrica e nasoentérica provocou irritação mecânica e dificultou a deglutição, possibilitando o acúmulo de secreções na orofaringe e interferiu com a motilidade esofágica e com a função do tónus do esfíncter esofágico inferior<sup>129,130,131,132</sup>;
- A permanência do *cuff* inflado do tubo orotraqueal foi responsável pelo prejuízo do funcionamento do esfíncter inferior<sup>133</sup>;
- O volume gástrico aumentado, estase e atraso do esvaziamento do estômago favo-

receram o refluxo, diminuindo o tónus do esfíncter esofágico inferior<sup>129,131,134</sup>;

- A posição em decúbito supino, associada à deterioração do *clearance* mucociliar e salivar, contribuíram também para o aumento da incidência de refluxo nos doentes com ventilação mecânica<sup>129,131</sup>;
- O uso de tiopental, de fármacos anticolinérgicos e agonistas adrenérgicos reduziram a pressão do esfíncter esofágico inferior<sup>129,135</sup>.

### Impacto do tratamento

Em doentes hígidos com hipóteses de apresentarem broncoaspiração e pneumonia aspirativa, as medidas terapêuticas e profiláticas para refluxo associadas a higiene adequada da cavidade oral e o afastamento do alcoolismo constituíram condições para minimizar a probabilidade de pneumonia aspirativa.

Nos doentes mais graves dependentes de ventilação mecânica, algumas situações mereceram destaque, como:

- A terapêutica medicamentosa com agentes procinéticos (cisaprida, metoclopramina e domperidona) que favoreceu a motilidade e o esvaziamento gástrico<sup>130,136</sup>;
- A posição semi-inclinada da cabeceira do leito, cerca de 45 graus, para profilaxia do refluxo<sup>130,136</sup>;
- O uso parcimonioso de sondas nasogástricas ou entéricas, assim como cuidados durante a sedação do doente<sup>130,136</sup>;
- Cautela referente à insuflação e à desinsuflação parcial do *cuff* do tubo orotraqueal, no momento adequado<sup>130,136</sup>.

É mister lembrar que todos estes factores fossem considerados em conjunto, como

medidas auxiliares na prevenção do refluxo e consequente pneumonia.

### Bronquiectasia e RGE

As bronquiectasias são dilatações permanentes de um ou mais brônquios e resultam na tríade de tosse crónica, expectoração abundante e infecção recorrente. Embora fosse rotulada como uma doença “órfã” nos países desenvolvidos, ela apresenta-se com frequência nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. É considerada via final de muitas doenças respiratórias, tendo inclusive múltiplas causas e, entre elas, o RGE<sup>136,137,138</sup>.

### Prevalência do refluxo nas bronquiectasias

Pasteur *et al*, num trabalho para determinar os factores causais de bronquiectasia em 150 doentes, observou que o refluxo, anterior ao estabelecimento da infecção, foi relevante em três doentes e o RGE associado a aspiração correspondeu a 4% de toda amostra<sup>139</sup>. Estudos sobre a prevalência de refluxo nas bronquiectasias e na associação entre DRGE e esta doença foram e são raros, sendo necessárias mais pesquisas sobre o assunto.

### Mecanismos

Foram citados alguns mecanismos referentes à associação DRGE e bronquiectasias:

- A presença de aspiração contínua e silenciosa do material ácido, para o interior da árvore brônquica, causou inflamação crónica e permanente das vias aéreas<sup>137,140</sup>;
- Os níveis aumentados de anticorpos IgG para *Helicobacter pylori* foram encontra-

dos no aspirado traqueal e brônquios de portadores de bronquiectasia, corroborando uma possível associação entre essa bactéria e a bronquiectasia<sup>137,141</sup>.

A presença de *Helicobacter pylori* no material gástrico broncoaspirado fez com que a urease libertada pela bactéria catalisasse a ureia em amónia, causando erosão na barreira mucosa, levando ao dano epitelial das vias respiratórias<sup>137,141</sup>. Além disso, as citocinas da bactéria causaram danos no epitélio alveolar do hospedeiro, produzindo também resposta inflamatória no epitélio respiratório<sup>141</sup>.

### Considerações do tratamento

As medidas e o tratamento antirrefluxo foram simples e eficazes em reduzir a sintomatologia de refluxo, na maioria dos casos, e, consequentemente, nos doentes com coassociação bronquiectasias e refluxo houve importante regressão dos sintomas, após uso contínuo e regular de inibidores de bomba de protões. Foi também observado que terapêutica para *Helicobacter pylori* melhorou a sintomatologia respiratória nos casos de bronquiectasias<sup>137,140</sup>.

### Micobacteriose atípica e refluxo

As micobactérias atípicas pertencem à espécie de micobactéria que não a *Mycobacterium tuberculosis*. Nem todas são patogénicas para a espécie humana, sendo destacadas como causadoras de doenças: *Mycobacterium avium complex*, *M fortuitum*, *M kansasii*, *M intracellulare*, *M abscessus*, entre outras. Acometem com considerável frequência os doentes imunocomprometidos. Podem provocar lesões



cutâneas, infecções de partes moles e mesmo doença disseminada<sup>142</sup>.

A doença pulmonar causada pelas micobacterioses atípicas, apresenta-se comumente como uma de três formas: padrão clássico de tuberculose, bronquiectasia nodular e pneumonite de hipersensibilidade. O diagnóstico é baseado na suspeita clínica, nos achados radiológicos e na confirmação microbiológica. O tratamento é feito com antibioticoterapia específica. A doença pulmonar causada pela micobacteriose atípica pode coexistir, facilitar ou ser facilitada por algumas comorbidades, entre as quais o refluxo, principalmente em doentes jovens<sup>142</sup>.

### Prevalência

A relação entre RGE e a doença pulmonar causada pelas micobacterioses não tuberculosas (MNTB) ainda não foi completamente estudada, carecendo de dados sobre o assunto. Os trabalhos existentes relacionaram a bronquiectasia nodular, uma das formas de apresentação pulmonar da MNTB, com o refluxo gastroesofágico, e este como um dos factores predisponentes para a MNTB<sup>143,144,145,146,147</sup>. Houve alta prevalência de RGE nos portadores de MNTB, independente de esse refluxo ser sintomático ou não. As principais micobactérias não tuberculosas descritas associadas ao refluxo foram: *M fortuitum*, *M chelonae* e menos comumente *M abscessus*<sup>144,146,147</sup>.

Griffith *et al* relataram que num universo de 154 doentes com doença pulmonar causada pelas micobactérias atípicas como *M fortuitum* e *M abscessus* houve prevalência de 6%, cerca de 10 casos, de doenças gastroesofágicas, incluindo refluxo<sup>148</sup>.

Hadjiliadis *et al* observaram que em 20 doentes com quadro pulmonar de micobacteriose

atípica, foram detectados 15 casos de acalasia e infecção pulmonar provocadas pelas micobactérias de crescimento rápido, como a *M fortuitum* e *M abscessus*<sup>144</sup>.

### Mecanismos

O RGE seria um factor desencadeante ou contribuinte para o desenvolvimento ou progressão das formas pulmonares das MNTB, graças à exposição recorrente do parênquima e à acidez do suco gástrico. Por outro lado, as infecções pulmonares causadas pelas micobacterioses atípicas poderiam desencadear o refluxo, em virtude do aumento do gradiente de pressão do diafragma durante manobras da tosse e modificações da mecânica pulmonar<sup>149</sup>.

A supressão ácida exacerbada devido ao uso de inibidores de bomba de prótons e bloqueadores H2 provocaria uma relativa e consequente aspiração de material alcalino gastroesofágico para os pulmões, propiciando uma potencial porta de entrada para infecções das vias aéreas. Esta relativa alcalinização do pH gástrico serviria como provável meio de cultura para as micobacterioses atípicas, promovendo melhor sobrevivência e proliferação dessas bactérias no próprio estômago, sendo o pH ideal para crescimento destas entre 5,0 e 6,5. A aspiração de material gástrico lipídico ou de óleo fornecido com os medicamentos provocaria uma pneumonia lipóide propícia a infecção pelas MNTB<sup>149,150</sup>.

### Considerações sobre tratamento

O tratamento de ambas as situações deveria ser feito concomitantemente. A terapêutica antirrefluxo poderia, de certo modo, prevenir a ocorrência e facilitar a recuperação des-

ses doentes. Entretanto, os cuidados deveriam ser reservados para o risco de utilizar doses exacerbadas de medicamento para refluxo que alterariam o pH gástrico e favoreceriam as infecções pela MNTB<sup>150</sup>.

Mais estudos serão necessários, para fins de avaliação futura, não apenas da associação causal entre DRGE e micobacterioses atípicas, mas dos seus tratamentos.

### Conclusão

Não se pode negar a existência de uma conexão entre RGE e pneumopatias. Algumas doenças respiratórias, como asma, pneumonia aspirativa e mesmo fibrose pulmonar idiopática, são reconhecidamente condições associadas ao refluxo. Outras doenças, como DPOC, fibrose quística, bronquiectasias, entre outras, são menos comumente citadas. Esta relação DRGE e doenças pulmonares deve ser sempre cogitada, diante de um quadro respiratório crónico persistente, recidivante e resistente ao tratamento, no qual a história sugira, fortemente, essa ligação e exista alguma confirmação através dos resultados dos exames complementares.

Uma observação importante é que nem sempre o refluxo é sintomático, e o seu reconhecimento precoce e tratamento podem melhorar, na maioria dessas doenças, os sintomas pulmonares e a consequente qualidade de vida dos doentes. Uma investigação mais aprofundada é desejável e necessária, para corroborar os mecanismos e o efeito do tratamento anti-refluxo sobre as doenças pulmonares.

### Bibliografia

1. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. A comprehensive review. *Lancet* 2006; 367:2086-2100.

2. Orenstein SR, Orenstein DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988; 112:847-858.

3. Poelmans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. Recent advances in clinical practice. *Gut* 2005; 54:1492-1499.

4. Pope CE. Respiratory complications of gastro-oesophageal reflux. *Scan J Gastroenterology* 1989; suppl 168: 67-72.

5. Ravelli AM, Panarotto MB *et cols*. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest* 2006; 130(5):1520-1526.

6. Rothenberg SS, Bratton D, *et al*. Laparoscopic fundoplication to enhance pulmonary function in children with severe reactive airway disease and gastroesophageal reflux disease. *Surgical Endoscopy* 1997; 11(11): 1088-1090.

7. Gonzales ER, *et cols*. Gastroesophageal reflux and respiratory symptoms: is there an association? Proposed mechanisms and treatment. *DICP- the Annals of Pharmacotherapy* 1990; 24(11): 1064-1069.

8. Gaynor EB. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterology* 1991; 86(7):801-808.

9. Orlando RC. Diseases of the esophagus. *In Cecil Medicine*, 23rd Ed. Saunders Elsevier, 2008: 1001-1004.

10. Fennerty MB. Extraesophageal gastroesophageal reflux disease. Presentation and approach to treatment. *Gastroenterology Clinic North Am* 1999; 28(4): 861-873.

11. Hogan WJ, Shaker R. Medical treatment of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2001; 111(Supl. 8A):197s-201s

12. Poelmans J, Tack J. extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2005; 54(10): 1492-1499.

13. Westcott CJ, Hopkins MB, *et al*. Fundoplication for laryngopharyngeal reflux disease. *Journal of the American College of Surgeons* 2004; 199(1): 23-30.

14. Terry PB, Fuller SD. Pulmonary consequences of aspiration. *Dysphagia* 1989; 3(4): 179-183.

15. Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and extraesophageal disease. Review in *Gastroenterological Disorders* 2005; 5(suppl 2): s31-s38.

16. III Consenso brasileiro no manejo da asma. *J Bras Pneumol* 2002; 28(Supl. 1) 8-17.

17. Al-Asoom LI, Al-Rubaish A, *et cols.* The association of gastroesophageal reflux with bronchial asthma. Can asthma also trigger reflux? *Hepato-gastroenterology* 2006; 53(67): 64-72.
18. Wong CH, *et al.* Gastro-oesophageal reflux disease in "difficult-to-control" asthma: prevalence and response to treatment with acid suppressive therapy. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 2006; 23(9):1321-1327.
19. Hancox RJ, *et cols.* Associations between respiratory symptoms, lung function and oesophageal reflux symptoms in a population based birth cohort. *Respiratory Research* 2006; 7:142-145.
20. Kijander TO, Harding SM, *et cols.* Effects of esomeprazole 40mg twice a day on asthma: a randomized placebo controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10):1091-1097.
21. Carpagnano GE, Resta O, *et cols.* Airway inflammation in subjects with gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux related asthma. *J Interne Med* 2006; 259(3): 323-331.
22. Stordal K, *et al.* Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Archives Diseases Childhood* 2005; 90(9): 956-960.
23. Sontag SJ. The spectrum of pulmonary symptoms due to gastroesophageal reflux. *Thoracic Surgery Clinics* 2005; 15(3): 353-368.
24. Cibella F, Cuttitta G. Nocturnal asthma and gastro-oesophageal reflux. *Am J Med* 2001; 111(Sup. 8A): 31S-36S.
25. Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma. *Am J Med* 2003; 115(Supl. 3A): 45S-48S.
26. Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma and mechanics of interaction. *Am J Med* 2001; 111(Supl. 8A): 8S-12S.
27. Harding SM. Acid reflux and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2003; 9: 42-45.
28. Jiang SP, Huang LW. Role of gastroesophageal reflux disease in asthmatic patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2005; 9(3): 151-160.
29. Harding SM. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2005; 25(1): 131-148.
30. Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2003; 115(Suppl 3A): 39S-44S
31. Sontag SJ, *et cols.* Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 987-999.
32. Ruigómez, *et al.* Gastroesophageal reflux disease and asthma. A longitudinal study in UK general practice. *Chest* 2005; 128(1):85-93.
33. Gibson PG, *et cols.* Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003. Issue 2.
34. Leggett JJ, *et cols.* Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma. *Chest* 2005; 127(4): 1227-1231.
35. Littner MR, *et cols.* Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005; 128: 1128-1135.
36. Harding SM. Pulmonary complications of gastro-oesophageal reflux. *In* Castell DO, Richter JE (Eds.). *In the esophagus*. 4th Edn. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins 2004: 530-545.
37. Ing AJ, *et cols.* Chronic persistent cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1991; 46: 479-483.
38. Fitzgerald JM, *et al.* Chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Can Med Assoc J* 1989; 140: 520-524.
39. Irwin RS, Madison JM. Anatomic diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2000; 108(Suppl 4A): 1265-1305.
40. D'Urzo A, Jugovic P. Chronic cough. The most common causes. *Can Fam Physician* 2002; 48:1311-1316.
41. Sifrim D, Dupont L, *et cols.* Acid reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hours ambulatory pressure, pH and impedance monitoring. *Gut* 2005; 54: 449-454.
42. Wu DN, Yamanchi K, *et cols.* Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest* 2002; 122(2):505-509.
43. Ing AJ, *et al.* Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 149: 160-167.
44. Ours T, Kavuru MS, *et al.* A prospective evaluation of esophageal testing and double blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic al-

- gorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131-3138.
45. Irwin RS, Zawacki JK. Accurately diagnosing and successfully treating chronic cough due to gastroesophageal reflux disease can be difficult. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3095-3098.
46. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 80S-94S.
47. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: Experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003; 123: 679-684.
48. II Consenso brasileiro sobre doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol* 2004; 30(supl 5):1-42.
49. Mokhlesi B, *et al.* Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 2001; 119: 1043-1048.
50. Casanova C, *et al.* Increased gastro-esophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 841-845.
51. Orr WC, *et al.* Esophageal function and gastroesophageal reflux during sleep and waking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 101: 1521-1525.
52. El Serag HB, Sonnenberg A. Comorbidity occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755-760.
53. Anderson LI, Jensen G. Prevalence of benign esophageal disease in Danish population with special reference to pulmonary disease. *J Intern Med* 1989; 225: 393-401.
54. Mokhlesi B, *et al.* Oropharyngeal deglutition in stable COPD. *Chest* 2002; 121(2): 361-369.
55. Dent J, *et al.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717.
56. Stein M, *et cols.* Cricopharyngeal dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 347-352.
57. Shaker R, *et cols.* Coordination of deglutition and phases of respiration: effect on aging, tachypnea, bolus volume, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol* 1992; 263: G 750-G 755.
58. García Rodríguez LA, Ruigómez A, *et cols.* Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care. *Chest* 2008; 134: 1223-1230.
59. Mokhlesi B, *et al.* Increased prevalence of gastroesophageal reflux in symptoms with COPD. *Chest* 2001; 119: 1043-1048.
60. Casanova C, *et al.* Increased gastroesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 841-845.
61. Rascon Aguilar IE, *et al.* Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 130: 1096-1101.
62. Cholongitas E, *et al.* Are upper gastrointestinal symptoms associated with exacerbations of COPD? *Int J Clin Pract* 2008; 62: 967-969.
63. Hungin AP, *et cols.* Beyond heartburn: a review of the spectrum of reflux-induced disease. *Fam Pract* 2005; 22: 591-603.
64. American Thoracic Society & European Respiratory Society – International Multidisciplinary Consensus. Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
65. Patti Marco G, Tedesco Pietro, *et cols.* Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointestinal Surg* 2005; 9(8): 1053-1056.
66. Raghu G, *et cols.* High prevalence of abnormal and gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27; (1): 136-142.
67. Tobin RW, Pope CE, *et al.* Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 180: 1804-1808.
68. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
69. Sweet MP, *et cols.* Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1078-1084.
70. Greenfield LJ, Singleton RP, *et cols.* Pulmonary effects of experimental graded aspiration of hydrochloric acid. *Ann Surg* 1969; 170: 74-86.
71. Glauser FL, Millen JE, *et cols.* Increased alveolar epithelial permeability with acid aspiration: the effects of high-dose steroids. *Am Rev Respir Dis* 1970; 120: 1119-1123.
72. Salley S, *et cols.* Immediate histopathology of hydrochloric acid aspiration. *Scan Electron Microsc* 1970; 3: 911-920.

73. Teabeaut JR. Aspiration of gastric contents: an experimental study. *Am J Pathol* 1952; 28: 51-62.
74. Schwartz DJ, *et al.* The pulmonary consequences of aspiration of gastric contents at pH values greater than 2.5. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 119-126.
75. Stohert JC, *et cols.* Lung albumin content after acid aspiration pulmonary injury. *J Sing Res* 1981; 30: 256-261.
76. Mitsuhashi T, *et al.* Experimental pulmonary fibrosis induced by trisodium citrate and acid citrate-dextrose. *Exp Mol Pathol* 1985; 42: 261-270.
77. Raghu G, *et cols.* Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 794-800.
78. Jimenez SA, *et al.* Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 86-89.
79. Fisher A, Meehan RT, *et cols.* Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130: 976-981.
80. Ntoumazios Stavros K, *et cols.* Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2006; 36(3): 173-181.
81. Wigley FM. Scleroderma. *In Cecil Medicine* 23rd Ed. Saunders – Elsevier. Philadelphia 2008: 2032-2041
82. Lamblin C, Bergoin C, *et cols.* Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001; 18(32): 69s-80s.
83. Lock G, *et cols.* Association of esophageal dysfunction and pulmonary function impairment in systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 93(3): 341-345.
84. Johnson DA, Drane WE, *et cols.* Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis. A complication of gastroesophageal reflux and occult aspiration? *Arch Intern Med* 1989; 149(3): 589-593.
85. Troshinsky MB, Kane GC. Pulmonary function and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994; 121(1): 6-10.
86. Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2006; 12: 145-151.
87. D`Ovidio F, *et cols.* Prevalence of gastroesophageal reflux in end stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1254-1260.
88. Young LR, Hajiliadis D, *et cols.* Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease.
89. Hartwig MG, *et al.* Early reflux monitoring following lung transplantation underestimates the incidence of GERD. *Am J Transplant* 2004; 4(suppl 8): 288-231.
90. Davis RD, Lau CL, *et al.* Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovascular Surg* 2002; 125(3): 533-542.
91. Arcasoy S, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1081-1091.
92. Estenne M, *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome: an update of the diagnosis of diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.
92. Ryu JH, *et cols.* Bronchiolar disorders. State of art. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1277-1292.
93. Fortunato GA, Machado MM, *et cols.* Prevalência de refluxo gastroesofágico em doentes com doença pulmonar avançada em candidatos a transplante pulmonar. *J Bras Pneumol* 2008; 34(10): 772-778.
94. Winck JC, Dias JR, dos Santos JM. 25 perguntas frequentes em pneumologia. Sono. Ed Permanyer Portugal 2001: 47-56.
95. Douglas NJ. "Why am I sleepy?" Sorting the somnolent. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1310-1313.
96. Teramoto S, *et cols.* Nocturnal gastroesophageal reflux: Symptom of obstructive sleep apnea syndrome in association with impaired swallowing. *Chest* 2002; 122: 2266-2267.
97. Penzel T, Becker HF, *et cols.* Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnea. *Eur Respir J* 1999; 14: 1266-1270.
98. Penzel T, Becker HF, *et al.* Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnea. *Eur Respir J* 1999; 14: 1266-1270.
99. Graft KI, Karans M, *et cols.* Gastroesophageal reflux in patients with sleep apnea syndrome. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 689-693.
100. Kerr P, *et cols.* Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 101: 1539-1544.
101. Ing AJ, Ngu MC, *et al.* Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000; 108: 120s-125s.
102. Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep. *J Clin Gastroenterol* 41(Supl. 2): 5154-5159.
103. Kiatchoosakun P, *et al.* Effects of hypoxia on respiratory neural output and lower esophageal sphincter pressure in piglets. *Pediatr Res* 2002; 52: 50-55.

104. Teramoto S, Sudo E, *et cols.* Impaired swallowing reflex in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1999; 116:17-21.
105. Field SK, *et cols.* Is the relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux clinically important? *Chest* 2002;121: 1730-1733.
106. Orr WC, Goodrich S, *et al.* "Silent" gastroesophageal reflux in patients with unexplained sleep complaints. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:S50-S51.
107. Johnson D, *et cols.* Effects of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomized placebo controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1914-1922.
108. Dimarino AJ, Banwait K, *et cols.* The Effect of gastro-esophageal reflux and omeprazole on key sleep parameters. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:325-329.
109. Kada S, *et cols.* Nasal continuous positive airway pressure and weight loss improve swallowing reflex in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2000; 67:464-466.
110. Senior BA, Khan M, *et cols.* Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2001; 111:2144-2146.
111. Teramoto S, *et cols.* Nocturnal gastroesophageal reflux: Symptoms of obstructive sleep apnea syndrome in association with impaired swallowing. *Chest* 2002; 122:2266-2267.
112. Kerr P, *et al.* Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 101:1539-1544.
- 113) Zamboni M, Pereira CAC. Fibrose cística in pneumologia diagnóstico e tratamento. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Ed Atheneu 2007: 193-206.
114. Davis PB, *et cols.* Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1229-1256.
115. Brodzicki J, *et cols.* Frequency, consequences and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux in children with cystic fibrosis. *Medical science monitor. International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 2002; 8(7):529-537.
116. Ledson MJ, *et cols.* Prevalence and mechanisms of gastro-oesophageal reflux in adult cystic fibrosis patients. *J R Soc Med* 1998; 91:7-9.
117. Gregory PC. Gastrointestinal Ph, motility/ transit and permeability in cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterol and Nutrition* 1996; 23(5):513-523.
118. Hardoru B, *et al.* Pancreozymin secretion tests of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis and the significance of the results for the pathogenesis of the disease. *Can Med Ass J* 1968; 98:377-388.
119. Dent J, *et cols.* Factors that influence induction of gastroesophageal reflux in normal human subjects. *Digest Disease Science* 1988; 33:270-275.
120. Olivier Mark R, *et al.* Factors affecting clinical outcome in gastrostomy fed children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2004;37(4): 324-329.
121. Button BM, Stuart R, *et cols.* Journal of Heart and Lung Transplantation 2005; 24(1):1522-1529.
122. Metheny NA, Clouse RE, *et cols.* Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: Frequency, outcomes, and risk factors. *Crit Care Med* 2006, 36(4):1007-1014.
123. Shigemitsu H, Afshar K. Aspiration pneumonias: under-diagnosed and under treated. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2007; 13:192-198.
124. Eluvathingal JT, *et al.* Prevalence of silent gastroesophageal reflux in association with recurrent lower respiratory tract infections. *Clinical Nuclear Medicine* 2003; 48(6):476-479.
125. Bestetti A, Carola F, *et al.* 99 mm TC sulfur colloid gastroesophageal scintigraphy with late imaging to evaluate patients with posterior laryngitis. *J Nucl Med* 2000; 41:1597-1602.
126. Wilmer A, Tack J, *et al.* Duodenal gastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 1999; 116:1293-1299.
127. Plaisier PW, *et al.* An analysis of upper GI endoscopy done for patients in surgical intensive care: high incidence of, and morbidity from reflux oesophagitis. *Eur J Surg* 1997;163:903-907.
128. Ferrer M, *et cols.* Effect of nasogastric tube size on gastroesophageal reflux and microaspiration in intubated patients. *Ann Intern Med* 1999; 130:991-994.
129. Orozco Levi M, *et cols.* Gastro-oesophageal reflux in mechanically ventilated patients: effects of an oesophageal balloon. *Eur Respir J* 2003; 22:348-353.
130. Metheny NA, *et al.* Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes and risk factors. *Crit Care Med* 2006; 34:1007-1015.
131. NG A, Smith G. Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents in anesthetic practice. *Anesth Analg* 2001;93: 494-513.

132. Ibanez J, Penafiel A, *et al.* Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effects of supine and semirecumbent positions *Journal Parenteral Enteral Nutrition* 1992; 16: 419-422
133. Torres A, Serra Batlles J, *et al.* Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116:540-543.
134. Satiani B, *et cols.* Factors influencing intra-operative gastric regurgitation. A prospective random study of nasogastric tube drainage. *Arch Surg* 1978; 13:712-723.
135. Schulze-Delrien K. Esophageal pharmacology. *In* Cohen S, Soloway SD (Eds.). *Diseases of the esophagus*. New York, Churchill – Livingston 1982:35-39.
136. O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest* 2008; 134(4): 815-823.
137. Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis* 8(6): 691-702.
138. Boyton RJ. Bronchiectasis. *Medicine* 2008; 36(6): 315-320.
139. Pasteur MC, Helliwell SM, *et cols.* An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1277-1284.
140. Tsang KW, *et al.* *Helicobacter pylori* and upper gastro-intestinal symptoms in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999; 14:1345-1350.
141. Najafzadeh K, *et cols.* *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with bronchiectasis. *Tanaffos* 2006; 5(3):25-29.
142. Glassroth J. Pulmonary disease due to non tuberculous mycobacteria. *Chest* 2008; 133(1):243-251.
143. Koh WJ, *et cols.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with non tuberculous mycobacterial lung disease. *Chest* 2007; 131(6):1825-1830.
144. Hadjiliadis D. *et cols.* Rapidly growing mycobacterial lung infection in association with esophageal disorders. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:45-51.
145. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002; 23: 623-632
146. Groote MA, Huit G. Infections due to rapidly growing mycobacteria. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1756-1763
147. Field SK, Cowie RL. Lung disease due to more common non tuberculous mycobacteria. *Chest* 2006; 129: 1653-1672.
148. Griffith DE, *et al.* Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1271-1278.
149. Thomson RM, *et cols.* Gastroesophageal reflux disease, acid suppression, and *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease. *Chest* 2007; 131(4):1166-1171.
150. Cecilia RS, *et cols.* Exogenous lipoid pneumonia superinfected with acid fast bacilli in infants: a report of nine cases. *Fetal and Pediatric Pathology* 2006;25(2):107-117.