Refluxo gastroesofágico em crianças com asma persistente: uma coexistência silenciosa?

Gastroesophageal reflux and persistent asthma in children: is there a silent coexistence?

LUCAS DALLE MOLLE – Médico Pediatra. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
HELENA A. S. GOLDANI – Médica da Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do HCPA. Doutora em Medicina – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.
SIMONE F. CANANI – Médica do Serviço de Pneumologia do HCPA. Doutora em Medicina – Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
SÉRGIO MENNA BARRETO – Professor da Faculdade de Medicina da UFRGS. Doutor em Cardiologia.
THEMIS R. DA SILVEIRA – Professora Adjunta de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRGS. Mestre em Gastroenterologia. Doutora em Genética. Coordenadora da Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

✉ Endereço para correspondência:
Lucas Dalle Molle
Clínica Vita di Bambini
Avenida Júlio de Castilhos, 1051 Sala 43
95010-003 – Caxias do Sul – RS, Brasil
Fone: (54) 3025-7075
lucasdm@terra.com.br

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de refluxo gastroesofágico (RGE) em uma amostra de pacientes pediátricos com asma persistente, atendidos em serviço ambulatorial de Pneumologia Pediátrica, comparar as características clínicas do RGE entre os pacientes com e sem RGE detectável por meio da pHmetria intra-esofágica prolongada.

Métodos: Foi conduzido um estudo transversal observacional com pacientes de idades entre 5 e 18 anos e com diagnóstico clínico de asma persistente, de acordo com as definições estabelecidas no III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. O diagnóstico de RGE foi definido pelo estudo da pHmetria intra-esofágica prolongada (pHmetria), considerado positivo quando o valor do índice de refluxo apresentou percentual maior ou igual a 5%.

Resultados: A amostra foi totalizada em 38 pacientes. A média da idade dos pacientes foi de 9,5 anos e 23 desses pertenciam ao sexo masculino (60%). A prevalência de pHmetrias alteradas foi de 47,3%. A ocorrência de sintomas atribuíveis ao RGE não demonstrou diferenças entre os pacientes com pHmetrias alteradas e normais.

Conclusões: A prevalência de RGE nesta amostra de pacientes foi semelhante às relatadas na literatura. Os sintomas atribuíveis ao RGE não foram úteis para a diferenciação dos pacientes com pHmetrias positivas ou negativas.

UNITERMOS: Asma, Refluxo Gastroesofágico, pHmetria Esofágica, Criança.

ABSTRACT

Objective: *To evaluate the prevalence of gastroesophageal reflux (GER) in a sample of patients within the age of 5 – 18 years with persistent asthma assisted in a Pediatric Pulmonary Department; to compare the clinical features of GER among patients with or without GER diagnosed by a distal esophageal pH probe study*

Methods: *Patients with persistent asthma diagnosed by criteria of III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma and aged 5-18 years were allocated in a cross-sectional observational study. The diagnosis of GER was defined with a reflux index of 5% or higher of acid reflux by means of a distal esophageal pH probe*

Results: *Thirty-eight patients were evaluated, mean age was 9.5 years and 60% were male. The prevalence of positive pHmetry examinations was 47.3%. The occurrence of GER symptoms has not presented significant differences between patients with or without GER diagnosed by pHmetry.*

Conclusions: *In this study, clinical symptoms of GER have not shown usefulness to define the presence of GER in these patients. The prevalence of GER in this sample was similar to those related in literature.*

KEYWORDS: *Asthma, Gastroesophageal Reflux, Esophageal pH-Metry, Child.*

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento. Sua prevalência na América Latina varia entre 4 e 28% entre faixas etárias de atenção pediátrica (1) e é considerada uma importante causa de internação hospitalar em nosso país (2).

A asma pode causar repercussões na qualidade de vida da criança devido a faltas à escola, limitações da atividade física, hospitalizações, dentre outras. A identificação de doenças que influem desfavoravelmente na evolução da asma, por exemplo, o refluxo gastroesofágico (RGE), pode beneficiar os pacientes. O manejo adequado da asma e seus problemas associados pode trazer um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e conseqüentemente no sistema de saúde, visando à otimização dos recursos empregados e diminuição de custos.

Prevalências de RGE em até 75% de crianças asmáticas (3,4,5,6,7) e 80% em adultos asmáticos (8) têm sido relatadas, embora o nexo causal entre o RGE e a asma ainda não esteja esclarecido.

Recebido: 20/04/2005 – Aprovado: 22/12/2005

A descrição da relação entre asma e problemas do aparelho digestório é antiga. Em 1892, *Sir* William Olser referiu em seu livro-texto que "paroxismos graves de asma podem ser induzidos sobrecarregando o estômago ou por certos tipos de alimentos" (9).

O RGE é definido como retorno involuntário do conteúdo gástrico para o esôfago e é fisiológico na maioria dos episódios. O RGE torna-se patológico (doença do RGE) quando sua intensidade e freqüência passam a causar complicações (10,11).

Usualmente, a anamnese e o exame físico são suficientes para o diagnóstico do RGE não complicado. Quando existe a hipótese de doença do RGE em crianças, recomenda-se a confirmação diagnóstica prévia ao tratamento.

Dentre todos os exames disponíveis para o diagnóstico de RGE, a pHmetria esofágica prolongada é o exame com melhor sensibilidade e especificidade, acima de 90% (12). É o único exame que avalia o RGE durante o período de 24 horas, enquanto que os outros disponíveis avaliam somente o RGE pós-prandial, como, por exemplo, a radiografia contrastada de esôfago-estômago-duodeno (REED), a cintilografia gastroesofágica e a ecografia abdominal.

A importância deste estudo decorre da necessidade de estudos nacionais que utilizem a pHmetria para o diagnóstico do RGE em crianças asmáticas. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de RGE por meio da pHmetria esofágica prolongada em uma amostra de pacientes com asma persistente e comparar a ocorrência de sintomas atribuíveis ao RGE entre os pacientes.

MÉTODOS

Caracterização do estudo e dos pacientes

Foi conduzido um estudo transversal observacional. Os pacientes asmáticos participantes do estudo foram selecionados por amostragem de conveniência a partir de dois centros de atendimento ambulatorial de Pneumologia Pediátrica em Porto Alegre. Os critérios de inclusão foram: o diagnóstico de asma brônquica persistente, segundo a avaliação clínica e funcional do momento do inicio do acompanhamento ambulatorial; a manutenção do mesmo tratamento preventivo para a asma, tipo de fármaco e a dose empregada, pelo menos por 30 dias prévios à inclusão no estudo; idade entre 5 a 18 anos e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente e seus pais ou responsáveis.

O diagnóstico e a classificação da gravidade da asma persistente em leve, moderada ou grave seguiram as definições do III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (13), no qual define-se como asma persistente à ocorrência de sintomas de uma ou mais vezes por semana até a ocorrência contínua desses; limitações desde grandes esforços até para as atividades diárias; faltas de ocasionais a freqüentes ao trabalho ou à escola; crises de asma de pouco freqüentes a freqüentes e graves; sintomas noturnos além de duas vezes ao mês a quase diários; e utilização de fármacos broncodilatadores para alívio dos sintomas de duas vezes ou menos durante uma semana até mais de duas vezes ao dia.

Foram excluídos do estudo os pacientes com outras pneumopatias crônicas ou doenças neurológicas com comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor.

Definição de RGE

O diagnóstico de RGE foi definido pela pHmetria intra-esofágica prolongada, com resultado positivo quando o índice de refluxo (percentual do tempo em que o pH do esôfago distal permanece com um valor igual ou inferior a 4,0 em relação ao tempo total de estudo) apresentou valor maior ou igual a 5% (7, 14, 15, 16). Esse ponto de corte distribuiu a amostra em dois grupos: grupo *com RGE* e grupo *sem RGE*.

Definição de sintomas atribuíveis ao RGE

Dor abdominal foi definida como sensação dolorosa abdominal, recorrente, referida na região epigástrica ou periumbilical, associada ou não a episódios de vômitos.

Vômitos foram definidos como episódios de êmese não relacionados a gastroenterite aguda, intoxicações, crises de tosse ou outras doenças agudas.

Pirose foi definida como sensação caracterizada como dor em queimação ou pressão retroesternal, com ou sem irradiação cranial, com ocorrência usual após a alimentação e acompanhada ou não de regurgitação (17).

Métodos de investigação

As características da amostra e a ocorrência de sintomas atribuíveis ao RGE foram registradas em instrumento de coleta de dados.

A pHmetria esofágica prolongada foi realizada utilizando-se o aparelho Digitrapper MK III com uma sonda pediátrica de pH de um canal equipada com eletrodo de antimônio e eletrodo de referência externo de Ag/AgCl (Synetics Medical, Suécia). A metodologia para a monitorização do pH esofágico e interpretação de dados seguiu a padronização da Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição (18).

A sonda de pHmetria foi introduzida por via nasal com posicionamento do eletrodo de pH no esôfago distal calculado pela fórmula de Strobel (19) e posteriormente verificado por exame radiológico do tórax em incidência ântero-posterior (extremidade da sonda entre as imagens dos corpos vertebrais da oitava e da décima vértebras torácicas). O eletrodo de referência externo foi posicionado no quadrante inferior direito do abdômen.

Não houve restrições quanto aos horários de posicionamento corporal e ao tipo de alimentação. Esses dados, assim como a ocorrência de sintomas de asma ou de RGE durante o estudo de pHmetria, foram registrados pelo

paciente em um diário de eventos. As prescrições de fármacos para o tratamento da asma foram mantidas de acordo com o regime terapêutico de cada paciente. Todos os estudos apresentaram duração mínima de 18 horas, incluindo um período de sono noturno.

Além do índice de refluxo, foram analisados o número de episódios de refluxo ácido, o número de episódios com duração maior que cinco minutos e a duração do episódio mais longo, em minutos. Os registros do aparelho de pHmetria intra-esofágica foram analisados em microcomputador compatível com IBM PC pelo *software* Polygram for Windows versão 2.03 (Synetics Medical, Suécia).

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, em conjunto com seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Não houve conflitos de interesse na realização deste estudo.

Análise estatística

O desfecho principal foi a pHmetria positiva para RGE. Os desfechos secundários consistiram da comparação entre os dois grupos para as características clínicas da asma e para a ocorrência de sintomas atribuíveis ao RGE.

Utilizaram-se na análise estatística o teste *U* de Mann-Whitney e o teste exato de Fisher. Um valor de P = 0,05 foi considerado como estatisticamente significante em todas as análises de desfecho (20). Os dados foram analisados com auxílio do *software* Statistic Package for Social Sciences for Windows versão 10.0 (SPSS Incorporated, Estados Unidos da América).

RESULTADOS

Foram incluídos 40 pacientes no estudo. Destes, houve desistência de dois em participar do exame de pHmetria. Avaliaram-se os dados de 38 pacientes, cuja faixa etária foi 9,5±2,4 anos (média±desvio-padrão). Quanto ao sexo, 22 pertenciam ao sexo masculino (60%). O grupo *com RGE* foi composto por 18 pacientes e o grupo *sem RGE* por 20 pacientes.

Os sintomas de sibilância, tosse e dispnéia iniciaram durante o primeiro ano de vida em ambos os grupos. A ocorrência de sintomas de asma durante o exercício; a necessidade de permanência em salas de emergência nos 12 meses que precederam a inclusão no estudo; o número de hospitalizações por asma até a inclusão neste e o uso de medicações preventivas para a asma foram semelhantes nos dois grupos. Essas variáveis estão descritas na Tabela 1.

A ocorrência de sintomas atribuíveis ao RGE não apresentou diferença estatisticamente significante entre os dois grupos (Tabela 2). Nenhum paciente referiu, no diário de eventos, a ocorrência de sintomas de sibilância, dispnéia ou tosse, pirose, vômitos ou dor abdominal durante o período do exame, tampouco houve utilização de medicações para tratamento de dispepsia ou RGE previamente ou durante o estudo.

A prevalência de pacientes com pHmetrias positivas para RGE foi de 47,3% (18 pacientes). A Tabela 3 apresenta as características dos grupos para os resultados da pHmetria, com diferenças significantes entre os grupos.

Tabela 1 – Características dos pacientes com e sem RGE

	Com RGE *n*=18	Sem RGE *n*=20	Valor de P
Média de idade (anos±DP)	9,8 (±2,35)	9,5 (±2,28)	0,693*
Sexo			0,782
Feminino	8 (44,4%)	8 (40%)	
Masculino	10 (55,6%)	12 (60%)	
Características clínicas da asma			
Início dos sintomas†			0,745
<1 ano	12 (66,7%)	12 (60%)	
1-3 anos	3 (16,7%)	6 (30%)	
3-5 anos	1 (5,6%)	1 (5%)	
>6 anos	2 (11%)	1 (5%)	
Ocorrência de sintomas de asma durante exercício (casos)	5 (28%)	6 (30%)	0,895
Atendimentos em emergência‡	4 (22%)	7 (35%)	0,485
Hospitalizações‡	15 (83.3%)	14 (70%)	0,560
Uso de medicações para o controle da asma			
Corticóide inalatório	16 (89%)	18 (90%)	0,885
Beta-2 agonista de longa duração	9 (50%)	11 (55%)	0,800

Comparações utilizando teste exato de Fisher, exceto *teste *U* de Mann-Whitney
† Sintomas de dispnéia, tosse e sibilância
‡ Eventos nos 12 meses prévios à inclusão no estudo
RGE: refluxo gastroesofágico
DP: desvio-padrão

Tabela 2 – Sintomas atribuíveis ao RGE entre os pacientes com e sem RGE

Sintomas	Com RGE *n*=18	Sem RGE *n*=20	Valor de P*
Dor abdominal	6 (33%)	4 (20%)	0,465
Vômitos	2 (11%)	2 (10%)	0,999
Pirose	1 (6%)	2 (10%)	0,999

*Teste exato de Fisher, dados não-cumulativos
RGE: refluxo gastroesofágico

Tabela 3 – Resultados da pHmetria nos grupos com e sem RGE

Medida	Com RGE *n*=18	Sem RGE *n*=20	Valor de P*
Índice de refluxo (%)			
Tempo total de estudo	9,0 (5,7-19,0)	2,4 (1,5-3,7)	<0,001
Posição supina	8,7 (3,2-23,6)	0,6 (0-1,8)	<0,001
Posição ortostática	10,5 (5,2-15,0)	3,2 (2,0-5,2)	<0,001
Duração total de estudo†	1285 (1238-1299)	1301 (1234-1331)	0,317
Número de episódios	66,5 (52-104)	40 (23-61)	0,002
Episódios > 5 minutos	4,5 (3,8-7,3)	1 (0-2,0)	<0,001
Episódio mais longo†	30,5 (13,8-52,5)	5 (2,0-11,5)	<0,001

Dados apresentados em mediana (quartis 25-75)
* Teste *U* de Mann-Whitney
† em minutos

DISCUSSÃO

O principal resultado deste estudo foi a prevalência de 47,3% de pHmetrias alteradas entre os pacientes investigados. Até o presente momento, não se identificaram estudos publicados, semelhantes a este, em uma população brasileira. O RGE já foi avaliado em pacientes asmáticos, pela pHmetria, em pacientes com asma com categorização em leve, moderada e grave (21) ou por meio de outros exames, tais como a cintilografia gastroesofágica e REED (22). No entanto, esses estudos apresentaram desenhos metodológicos diferentes deste.

Atualmente, as complicações extra-esofágicas do RGE têm sido freqüentemente relatadas, conseqüência da maior disponibilidade de métodos diagnósticos e da evolução dos conhecimentos sobre esta doença. Entre as complicações associadas ao RGE mais estudadas, referem-se os problemas otorrinolaringológicos (23,24), os eventos aparentemente ameaçadores à vida (25), os problemas de alimentação (26) e a asma brônquica (5,6,7,11).

A idade mínima para inclusão dos pacientes no presente estudo foi determinada considerando a capacidade de entender e executar, de forma consistente e reprodutível, as manobras expiratórias forçadas para estudos de espirometria, posteriormente realizados na rotina ambulatorial.

Entre os resultados, as características dos pacientes não evidenciaram perfil clínico sugestivo de RGE nos grupos com pHmetria positiva e negativa para RGE. A história clínica da asma foi semelhante entre os grupos.

O resultado singular deste estudo trata-se do fato que os pacientes, além de não apresentarem sintomas respiratórios durante a ocorrência de RGE (na relação entre o diário de eventos e a análise da pHmetria), não apresentaram história prévia de sintomas atribuíveis ao RGE mais prevalente entre aqueles com pHmetrias positivas. Na maioria dos pacientes, esses sintomas não foram referidos nas consultas de rotina e passaram a ser evidentes somente após questionamento dirigido, assim como não apresentaram relação com crises pregressas de asma.

A dor abdominal não é um sintoma específico de RGE. No entanto, foi considerada como queixa pela possível dificuldade para uma criança referir o sintoma de pirose, uma manifestação de caráter subjetivo. Sugere-se que crianças poderiam começar a manifestar a pirose entre 6 e 8 anos de idade (27). Crianças mais novas, diferentemente dos adultos, que têm a capacidade de individualizar a pirose como sensação de queimação retroesternal, podem referi-la simplesmente como dor abdominal.

A ausência de sintomas usualmente relacionados ao RGE em pacientes semelhantes aos deste estudo já foi relatada por outros autores que estudaram o RGE em crianças com sintomas respiratórios. Sheikh *et al*. observaram ausência de sintomas usuais de RGE em 44% de 84 lactentes com sibilância (28). Blecker *et al*. encontraram uma prevalência de 63% de RGE em 62 crianças com queixas respiratórias crônicas, incluindo asma e tosse, entretanto sem o relato concomitante de sintomas atribuíveis ao RGE (29). No Brasil, Felix & Viebig avaliaram 60 crianças com suspeita de doença do RGE por meio de pHmetria e verificaram que pacientes com resultados alterados associados a queixas respiratórias ou otorrinolaringológicas apresentavam poucos sintomas clássicos de RGE (30).

Em adultos, alguns estudos descrevem resultados semelhantes em relação a sintomas atribuíveis ao RGE. Kiljander *et al*. avaliaram pacientes asmáticos e encontraram prevalência de 53% de RGE; no entanto, em cerca de um terço dos pacientes com refluxo não houve relato de sintomas como pirose, disfagia ou regurgitação (31). Harding *et al*. descreveram a ausência de sintomas de RGE em uma amostra de pacientes asmáticos, observando prevalência de pHmetrias alteradas em 62% dos pacientes do estudo, mesmo sem sintomas de RGE (32).

A ocorrência silenciosa de RGE em pacientes asmáticos justifica duas importantes questões de pesquisa em asma e RGE: quais indivíduos (asmáticos) apresentam RGE e como identificá-los adequadamente (33). Em adultos, sugere-se que pacientes com asma persistente moderada ou grave sem sintomas de RGE, apesar da terapêutica adequada para a asma, sejam submetidos a pHmetria. Uma vez positiva, este paciente poderia apresentar RGE "clinicamente silencioso" (34). Em pediatria, na investigação dos pacientes com hiper-reatividade das vias aéreas ou asma relacionadas ao RGE, sugere-se a utilização da pHmetria para o diagnóstico e para o seguimento de tratamento (35).

Os testes de avaliação diagnóstica de RGE usualmente empregados são: o REED, de fácil execução e relativo baixo custo, com sensibilidade e especificidade entre 31 e 86% e 21 e 83%, respectivamente, comparadas à pHmetria esofágica prolongada (pHmetria); a cintilografia gastroesofágica, que pode auxiliar na avaliação do esvaziamento gástrico e de possível aspiração

pulmonar, com sensibilidade e especificidade que variam de 15 a 59% e de 83 a 100%, respectivamente, comparadas à pHmetria (12,36).

Existem controvérsias quanto à utilização da ultra-sonografia como um teste de rastreamento para o RGE, a qual apresenta sensibilidade e especificidades relatadas entre 88 e 95% e de 11 a 58%, respectivamente, comparadas à pHmetria (37,38). Assim como o REED e a cintilografia, somente o RGE pós-prandial pode ser avaliado por este exame não-invasivo (39).

A pHmetria esofágica prolongada é o exame com melhor sensibilidade e especificidade (93% e 96%, respectivamente) para o diagnóstico de RGE na atualidade, quando comparado ao diagnóstico clínico associado à esofagite histológica (40).

Neste estudo, realizou-se a pHmetria com um eletrodo de pH localizado no esôfago distal, uma vez que a monitorização concomitante do esôfago proximal não tem demonstrado vantagens em relação à monitorização isolada do esôfago distal em crianças com problemas respiratórios (36,41).

Os valores dos resultados dos exames de pHmetria apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos. Como o índice de refluxo representa o tempo total de contato do conteúdo gástrico com a mucosa esofágica, é considerado um indicador de intensidade do RGE mais importante que o número de episódios de refluxo (42), portanto empregado como ponto de corte para distribuição da amostra nos grupos com e sem RGE.

Apesar disso, são citados percentuais de 4,2% até 6% para os possíveis valores do índice de refluxo para considerar os exames como normais ou alterados. O limite de normalidade do índice de refluxo estabelecido para este estudo foi de 5% (14), sendo também empregado por outros autores que estudaram amostras semelhantes (7, 15, 16) e seguindo recomendações da North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (12).

As diferenças entre o resultado da prevalência deste estudo (47,3%), comparando-se com os de outros (3, 4, 5, 6, 7), poderiam decorrer da diversidade dos critérios de inclusão em relação à gravidade da asma e da necessidade do tratamento preventivo para a asma. Portanto, mais estudos com perfil metodológico semelhante ao deste estudo podem contribuir para o melhor entendimento da relação entre RGE e asma em crianças e adolescentes.

Para esta amostra de pacientes pediátricos com asma persistente e com os métodos empregados foi possível concluir que: a prevalência de RGE foi de 47,3% e os sintomas atribuíveis ao RGE não permitiram diferenciar os pacientes com e sem RGE diagnosticado por meio da pHmetria.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Sérgio Barros, chefe do Laboratório de Fisiologia Digestiva do HCPA; à Dra. Vera Beatriz G. Vieira, coordenadora do Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HCPA; ao Dr. Paulo Silva da Silva, coordenador do Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital da Criança Conceição; à Dra. Aline da Rosa Miltersteiner, pelas revisões e importantes sugestões para este texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MALLOL, J.; SOLÉ, D.; ASHER, I.; CLAYTON, T.; STEIN, R.; SOTO-QUIROZ, M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pediatr Pulmonol. 2000; 30:439-44.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Estatísticas de Mortalidade, 2000. Brasília (Brasil); 2000.
3. GUSTAFSSON, P.M.; KJELLMAN, N.I.; TIBBLING, L. Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal oesophagus. Arch Dis Child. 1990; 65:1255-8.
4. TUCCI, F.; RESTI, M.; FONTANA, R.; NOVEMBRE, E.; LAMI, C.A.; VIERUCCI, A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1993; 17:265-70.
5. BALSON, B.M.; KRAVITZ, E.K.; MCGEADY S.J. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 81:159-64.
6. CINQUETTI, M.; MICELLI, S.; VOLTOLINA, C.; ZOPPI, G. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. J Asthma. 2002; 39:135-42.
7. KHOSHOO, V.; THAO, L.E.R.; HAYDEL, R.M.; LANDRY, L.; NELSON, C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. Chest. 2003; 123:1008-13.
8. HARDING, S.M. Acid reflux and asthma. Curr Opin Pulm Med. 2003;9:42-5.
9. SONTAG, S.J. Gastroesophageal reflux and asthma. Am J Med. 1997;103 Suppl 5A:S84-90.
10. BADRIUL, H.; VANDENPLAS, Y. Gastro-oesophageal reflux in infancy. J Gastroenterolol Hepatol. 1999;14:13-9.
11. PUTNAM, P.E.; ORENSTEIN, S.R. Gastroesophageal reflux in adolescents. Adolesc Med. 1995;6:329-39.
12. RUDOLPH, C.D.; MAZUR, L.J.; LIPTAK, G.S.; BAKER, R.D. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 32 Suppl 2:S1-31.
13. FRITSCHER, C.C.; SOLÉ, D.; ROSÁRIO, N.; FITERMAN, J.; PASTORINO, A.C.; PEREIRA, L.F.F. et al. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumologia. 2002; 28 Suppl 1:S1-28.
14. BOIX-OCHOA, J.; LAFUENTE, J.M.; GIL-VERNET, J.M. Twenty-four hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. J Pediatr Surg. 1980; 15:74-8.
15. MAHONY, M.J.; MIGLIAVACCA, M.; SPITZ, L.; MILLA, P.J. Motor disorders of the oesophagus in gastro-oesophageal reflux. Arch Dis Child. 1988;63:1333-8.
16. CUCCHIARA, S.; STAIANO, A.; GOBIO, CASALI, L.; BOCCIERI, A.; PAONE, F.M. Value of the 24 hour intraesophageal pH monitoring in children. Gut. 1990; 31:129-33.
17. BOYLE, J.T. Abdominal pain. In: WALKER, W.A.; DURIE, P.R.; HAMILTON, J.R.; WALKER-SMITH, J.A.; WATKINS, J.B. Editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. 3.ed. Ontario: B.C. Decker; 2000. p. 129-49.
18. VANDENPLAS, Y.; BELLI, D.; BOIGE, N.; BOUQUET, J.; CADRANEL, S.; CEZARD, J.P. et al. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1992; 14:467-71.
19. STROBEL, C.T.; BYRNE, W.J.; AMENT, M.E.; EULER, A.R. Correla-

tion of esophageal lenghts in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. J Pediatr. 1979; 94:81-4.
20. CALLEGARI-JACQUES, S.M. Bioestatística: Princípios e prática. Porto Alegre: Artmed; 2003.
21. TEBET, E.M. Pesquisa de refluxo gastroesofágico através de pHmetria esofágica de 24 horas em crianças asmáticas [tese]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo; 2000.
22. PASTORINO, A.C.; ACCIOLY, A.P.; LANZELLOTTI, R.; CAMARGO, M.C.D.; JACOB, C.M.A.; GRUMACH, A.S. Asma – aspectos clínico-epidemiológicos de 237 pacientes de um ambulatório pediátrico especializado. J Pediatr (Rio J.). 1998; 74:49-58.
23. GAVAZZONI, F.B.; DE ATAÍDE, A.L.; HERRERO, JÚNIOR, F.; DE MACEDO, FILHO, E.D. Esofagite e laringite por refluxo: estágios clínicos diferentes da mesma doença? Rev Bras Otorrinolaringol. 2002; 68:86-90.
24. HANSON, D.G.; JIANG, J.; CONLEY, D.; KAHRILAS, P. Role of esophageal pH recording in management of chronic laryngitis: an overview. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2000; 109 Suppl 1:S4-9.
25. CANANI, S.F.; ABREU E SILVA, F.A. Síndrome da morte súbita do lactente. In: da SILVA L.C.C., editor. Condutas em Pneumologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 957-60.
26. GOLDANI, H.A.S. Motilidade do trato digestivo superior em crianças com problemas de alimentação e refluxo gastroesofágico [tese]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo; 1999.
27. BOYLE, J.T., CO, J.; DAVIDSON, G.; FRESTON, J.; NELSON, S.; TOLIA, V.; et al. Do children with gastroesophageal reflux become adults with gastroesophageal reflux? What is the role of acid suppression in children? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37 Suppl 1:S65-68.
28. SHEIKH, S.; GOLDSMITH, L.J.; HOWELL, L.; HAMLYN, J.; EID, N. Lung function in infants with wheezing and gastroesophagal reflux. Pediatr Pulmonol. 1999; 27:236-41.
29. BLECKER, U.; DE PONT SMHB, HAUSER B.; CHOURAQUI, J.P.; GOTTRAND, F.; VANDENPLAS, Y. The role of "occult" gastroesophageal reflux in chronic pulmonary disease in children. Acta Gastroenterol Belg. 1995;58:348-52.
30. FÉLIX, V.N.; VIEBIG, R.G. A importância da pHmetria esofágica prolongada na pesquisa do refluxo gastroesofágico patológico em crianças. Arq Gastroenterol. 1999;36:201-6.
31. KILJANDER, T.O.; SALOMAA, E.R.M.; HIETANEN, E.K.; TERHO, E.O. Gastroesophageal reflux in asthmatics. A double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. Chest. 1999; 116:1257-64.
32. HARDING, S.M.; GUZZO, M.R.; RICHTER, J.E. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162:34-9.
33. HARDING, S.M.; RICHTER, J.E.; GUZZO, M.R.; GUZZO, C.A.; ALEXANDER, R.W.; BRADLEY, L.A. Omeprazole to treat asthma? Am J Med. 1996; 100:395-405.
34. HARDING, S.M. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104:251-9.
35. GOLD, B.D.; CO, J.; COLLETTI, R.B.; EULER, A.R.; FERRIS, T.G.; FITZGERALD, J.F. et al. What outcome measures are needed to assess gastroesophageal reflux disease in children? What study desing is appropriate? What new knowledge is needed? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 37 Suppl 1:S72-75.
36. CUCCHIARA, S.; SANTAMARIA, F.; MINELLA, R.; ALFIERI, E.; SCOPPA, A.; CALABRESE, F. et al. Simultaneous prolonged recordings of proximal and distal intraesophageal pH in children with gastroesophageal reflux disease and respiratory symptoms. Am J Gastroenterol. 1995; 90:1791-6.
37. LAZZARI, R.; COLLINA, A.; PESSION, A.; CORVAGLIA, L.; TANI, G.; SCIUTTI, R. The diagnosis of gastroesophageal reflux in childhood: a comparison between echography and pH measurement. Pediatr Med Chir. 1991;13:617-9.
38. JANG, H.S.; LEE, J.S.; LIM, G.Y.; CHOI, B.G.; CHOI, G.H.; PARK, S.H. Correlation of color Doppler sonographic findings with pH measurements in gastroesophageal reflux in children. J Clin Ultrasound. 2001; 29:212-7.
39. WESTRA, S.J.; DERKX, H.; TAMINIAU, J. Symptomatic gastroesophageal reflux: diagnosis with ultrasound. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994; 19:58-64.
40. COLLETTI, R.B.; CHRISTIE, D.L.; ORENSTEIN, S.R. Indications of pediatric esophageal pH monitoring. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995; 21:253-62.
41. ARANA, A,.; BAGUCKA, B.; HAUSER, B.; HEGAR, B.; URBAIN, D.; KAUFMAN, L. et al. pH monitoring in the distal and proximal esophagus in symptomatic infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 32:259-64.
42. BOIX-OCHOA, J. Address of honored guest: the physiologic approach to the management of gastric esophageal reflux. J Pediatr Surg. 1986; 21:1032-39.