



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

JOÃO ABREU CHAVES

***REFLUXO GASTROESOFÁGICO E DOENÇA
RESPIRATÓRIA***
ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
CARLOS MANUEL DA SILVA ROBALO CORDEIRO
SARA ELISABETE MARTA OLIVEIRA SILVA FREITAS**

2015/2016

Refluxo gastroesofágico e doença respiratória

João Abreu Chaves

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Email: joachaves747@gmail.com

Data de Nascimento: 10-08-1992

Naturalidade: Funchal, Madeira

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	4
RESUMO	5
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	7
FISIOPATOLOGIA	10
DIAGNÓSTICO.....	13
SÍNDROMES CLÍNICAS	18
1. ASMA	18
2. FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA	21
3. DPOC	24
4. TRANSPLANTAÇÃO PULMONAR	26
5. TOSSE CRÓNICA.....	28
TRATAMENTO	30
CONCLUSÃO	36
AGRADECIMENTOS.....	38
BIBLIOGRAFIA.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

GABA _B	Ácido γ -aminobutírico
CLAR	Cirurgia laparoscópica antirefluxo
DPOC	Doença pulmonar crónica obstrutiva
DRGE	Doença do refluxo gastro esofágico
EDA	Endoscopia digestiva alta
EEI	Esfíncter esofágico inferior
FPI	Fibrose pulmonar idiopática
FN	Fundoplicatura de Nissen
HCl	Ácido clorídrico
IBPs	Inibidores da bomba de prótons
JGE	Junção esofagogástrica
LBA	Lavado broncoalveolar
SBO	Síndrome de bronquiolite obliterante
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução

RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico é comum e apresenta-se frequentemente com sintomas típicos de pirose e regurgitação; no entanto, alguns doentes têm sintomas extraesofágicos que se manifestam através de doenças respiratórias. A fisiopatologia da relação entre refluxo e doença respiratória é complexa, o diagnóstico é um desafio e a terapêutica difícil, o que levou a uma extensa pesquisa procurando esclarecer estas vertentes. O objetivo deste trabalho visou assim reunir a informação mais pertinente dessa pesquisa, tendo sido realizada uma revisão de algumas das doenças respiratórias mais frequentemente associadas à doença do refluxo gastroesofágico, nomeadamente a asma, a fibrose pulmonar idiopática, a doença pulmonar obstrutiva crónica, a transplantação pulmonar e a tosse crónica. Sumarizaram-se os aspetos mais relevantes na clínica, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento destas entidades, usando a evidência científica mais recente.

Palavras-chaves: DRGE (doença do refluxo gastroesofágico); Doenças respiratórias; Asma; Tosse; Fibrose pulmonar idiopática; DPOC; Transplantação pulmonar;

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease is common and often presents with typical symptoms of heartburn and regurgitation; however, some patients have extraesophageal symptoms which become clear through respiratory disorders. The pathophysiology of reflux and its relationship with respiratory diseases is complex, the diagnosis challenging and therapeutics difficult. Because of that, there has been an extensive research trying to clarify these mechanisms. The main goal of this work was to gather the best information concerning that research, through the appraisal of some of the respiratory diseases more frequently associated with gastroesophageal reflux disease, such as asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, lung transplantation and chronic cough. The most relevant aspects in clinics, pathophysiology, diagnosis and treatment concerning these entities were summarized using the most recent scientific evidence.

Key words: GERD (Gastroesophageal reflux disease); Respiratory diseases; Asthma; Cough; Idiopathic pulmonar fibrosis; COPD; Lung transplantation;

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é definida como uma condição que se desenvolve quando o refluxo gástrico causa sintomas e/ou complicações. Tem uma prevalência de até 20% nos países ocidentais¹ e é de esperar que devido ao envelhecimento da população e à obesidade exista um aumento da mesma¹.

Esta doença manifesta-se através de vários sintomas que podem ser classificados em 3 tipos: típicos (pirose, regurgitação), atípicos (náuseas, enfartamento, dispepsia)² ou extraesofágicos (pulmonares, otorrinolaringológicos, dentários)³. Por sua vez, o refluxo pode ser classificado em ácido (pH <4) e não ácido (pH > 4)⁴.

Considera-se que existe uma relação entre a DRGE e uma multiplicidade de doenças respiratórias (Tabela 1) como a asma, a tosse crónica, a fibrose pulmonar idiopática (FPI), a doença pulmonar crónica obstrutiva (DPOC)⁵ e o desenvolvimento da síndrome de bronquiolite obliterante (SBO) na transplantação pulmonar⁶. Apesar desta relação, a causalidade é difícil de estabelecer⁷.

Table 1. Respiratory disorders associated with gastro-oesophageal reflux disease (GERD)*

Bronchial asthma (reflux asthma syndrome)
Chronic persistent cough (reflux cough syndrome)
Chronic bronchitis
Pulmonary aspiration complications
(lung abscess, bronchiectasis, aspiration pneumonitis)
Idiopathic pulmonary fibrosis
Chronic obstructive pulmonary disease
Obstructive sleep apnoea syndrome

Tabela 1 – Doenças respiratórias associadas à DRGE. Retirado de *Review article: Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease.*⁷

O estudo nesta área é relevante por diversas razões, que seguidamente se descrevem.

Em primeiro lugar, existe uma dificuldade em realizar o diagnóstico de doença respiratória associado à DRGE. Isto ocorre pois os sintomas digestivos típicos estão muitas vezes ausentes (DRGE silenciosa), porque a DRGE é tão comum que os sintomas respiratórios podem co-existir ao acaso⁷, e os métodos de diagnóstico usualmente usados como a pHmetria e endoscopia digestiva alta têm limitações nos sintomas extraesofágicos devido às suas baixas sensibilidades e especificidades⁸.

Por outro lado, a terapêutica tem restrições e no passado era realizada empiricamente através da supressão da acidez gástrica ou de cirurgia. Atualmente, devido à investigação ocorrida neste ramo, novas abordagens terapêuticas têm surgido⁹.

Por último, é preciso ter em mente que os custos associados a estas doenças são elevados. Por exemplo, a asma brônquica por si só é uma doença com encargos significativos, mas demonstrou-se que a asma induzida por DRGE em relação à asma atópica tem um impacto económico mais significativo, com maiores custos diretos nas admissões hospitalares e indiretos no absentismo (Fig.1)¹⁰. Também a presença de DRGE na DPOC está associada a maiores despesas para o sistema de saúde em relação a doentes apenas com DPOC, devido ao agravamento em número e intensidade de infeções respiratórias e exacerbações dos sintomas da DPOC e da DRGE¹¹.

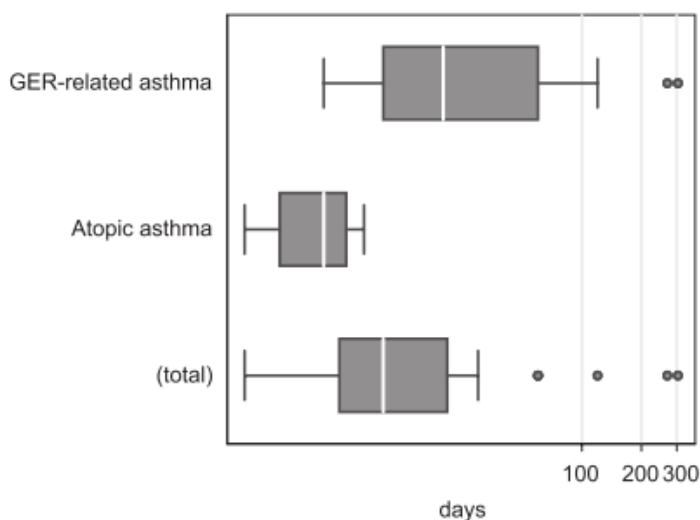


Figura 1 – Absentismo no total dos sujeitos da amostra, em doentes com asma relacionada com DRGE e asma atópica. Retirado de *Cost analysis of GER-induced asthma. A controlled study vs. atopic asthma of comparable severity*.¹⁰

Deste modo, este trabalho realiza uma revisão bibliográfica do refluxo gastroesofágico e doença respiratória, descrevendo as diversas doenças pulmonares associadas e sintetizando os aspetos mais relevantes descritos na literatura em relação à clínica, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica, numa escala temporal de 10 anos. Para a pesquisa, realizou-se uma consulta na base de dados da PubMed, Google Scholar e Clinical Key de diversos artigos do tema em estudo, com ano de publicação entre 2005-2015, nas línguas inglesa e portuguesa. Como palavras-chave foram usadas: “GERD and respiratory disease”, “GERD and lung disease” “GERD and asthma”, “GERD and idiopathic pulmonary fibrosis”, “GERD and COPD”, “GERD and lung transplant”, “GERD and chronic cough”. Inicialmente, selecionaram-se os artigos com base nos títulos e resumos encontrados, e na sua relevância para o trabalho a ser desenvolvido. Quando necessário, realizou-se a leitura de todo o artigo.

FISIOPATOLOGIA

A espécie humana tem propensão para o refluxo gastroesofágico (RGE) pois somos os únicos mamíferos verdadeiramente bípedes¹².

Existem várias estruturas na junção esofagogástrica (JGE) necessárias para a manutenção da barreira anti-refluxo, como o esfíncter esofágico inferior (EEI), o diafragma crural e o ligamento frenoesofágico. A alteração anatómica destes componentes, a incompetência do EEI, o atraso no esvaziamento gástrico e a diminuição da *clearance* ou peristalse predis põem ao refluxo¹³. Também o uso de medicação em certas patologias, como por exemplo na asma o uso de metilxantinas, agonistas Beta 2 e prednisolona, está associado a uma diminuição do tónus de EEI¹⁴. Finalmente, é preciso não esquecer que as próprias doenças respiratórias através da depressão diafragmática por hiperinsuflação pulmonar¹⁵, da tosse e do aumento da negatividade das pressões intratorácicas nas exacerbações respiratórias¹⁶ podem igualmente provocar refluxo (Fig. 2).

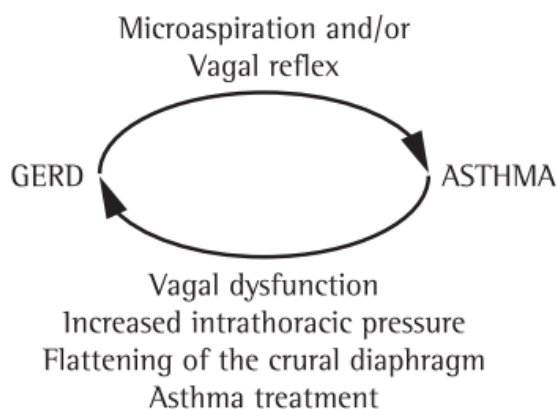


Figura 2 – Ciclo vicioso entre a DRGE e as doenças respiratórias, neste caso a asma. Retirado de *Gastroesophageal reflux disease and airway hyperresponsiveness: concomitance beyond the realm of chance?*¹³

A fisiopatologia para a presença de sintomas respiratórios provocados pela DRGE é mais difícil de estabelecer; contudo, existem várias descrições propostas (Fig.3).

Uma das teorias mais estudadas defende que ocorre aspiração de conteúdo gastroduodenal para as vias respiratórias provocando lesão direta dos tecidos³ e deterioração do surfatante com consequente colapso alveolar e desenvolvimento de microateletasias¹⁷. O refluxo gastroesofágico é constituído por diversas substâncias como o ácido clorídrico (HCl), a pepsina, o bicarbonato, a tripsina, os ácidos biliares, resíduos alimentares¹⁸ e bactérias¹⁹. O HCl sempre foi considerado o elemento mais nocivo do refluxo; no entanto, apesar da terapêutica com inibidores da bomba de prótons (IBPs) reduzir a secreção acídica a valores próximos do zero, existe persistência dos sintomas sugerindo que o refluxo não acídico através de outros fatores como a pepsina, os sais biliares e a tripsina podem contribuir para o dano celular¹⁸. Por exemplo, a pepsina a pH 7 (refluxo não acídico) altera a expressão de múltiplos genes envolvidos no stress e toxicidade, induzindo um perfil de citocinas pró-inflamatório²⁰. Também um estudo feito por Reen *et al.*²¹ mostrou que a exposição de *P. aeruginosa* e outros microorganismos respiratórios a concentrações fisiológicas de ácidos biliares leva-os a adquirir um comportamento que evolui para a persistência e cronicidade, com potencial para aumentar o dano pulmonar. Concomitantemente, o uso de IBPs permite o crescimento de bactérias a nível gástrico e como consequência, nos doentes a realizar esta medicação, os episódios de refluxo são potenciais acontecimentos para o estabelecimento de colónias bacterianas no parênquima pulmonar e vias áreas¹⁹.

Outra teoria para a explicação da sintomatologia respiratória tem por base o facto de os pulmões e o esófago partilharem a mesma derivação embriológica e inervação pelo nervo vago¹; assim, a estimulação esofágica permite indiretamente que um reflexo vagal produza

tosse ou broncoespasmo³, bem como a secreção de muco, a vasodilatação e o recrutamento de polimorfonucleares²².

Lang *et al.*²³ demonstraram que a perfusão esofágica com HCl provoca broncoconstrição especialmente das pequenas vias aéreas e que este processo poderia ajudar na rápida excreção de muco e na eficácia da tosse, sendo uma resposta fisiológica para a neutralização do refluxo. Estas conclusões são corroboradas por Amarasiri *et al.*²⁴ visto que a estimulação ácida do esôfago também provocou broncoconstrição nos trabalhos destes autores.

Em conclusão, apesar de existir um grande esforço científico na descrição da fisiopatologia das doenças respiratórias, a limitação da terapêutica farmacológica essencialmente ao uso de IBPs impõe um estudo mais detalhado de outros componentes presentes, por exemplo, no refluxo não ácido, de modo a elaborar novos alvos terapêuticos.

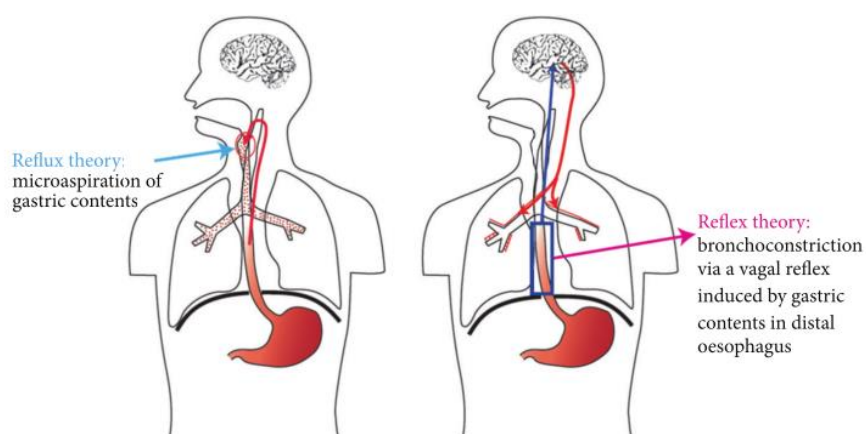


Figura 3 – As 2 teorias principais de como a DRGE provoca sintomas respiratórios, denominadas teoria reflexa e do refluxo. Retirado de *Biomarkers for gastroesophageal reflux in Respiratory Diseases*.²⁶

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de doença respiratória associada à DRGE é difícil e tem limitações, existindo diversas razões para que tal suceda. Em primeiro lugar, a semiologia médica é mais complicada e ambígua, sendo que por exemplo 40 a 60% dos asmáticos e 43 a 75% dos doentes com tosse crónica e DRGE não apresentam os sintomas clássicos de refluxo²⁵. Por outro lado, a inexistência de um método que pudesse discriminar entre doenças respiratórias e sintomas respiratórios provocados pela DRGE dificulta a investigação diagnóstica²⁶.

O objetivo deste tópico de revisão é assim abordar os exames complementares mais frequentemente utilizados (Tabela 2), pretendendo-se igualmente abordar potenciais novas metodologias e orientações futuras.

A pHmetria das 24 horas deteta a presença de acidez esofágica e é muitas vezes considerada o exame *gold standard* no diagnóstico de DRGE. No entanto, o seu uso para estabelecer uma relação de causalidade entre sintomas respiratórios e DRGE é mais controverso²⁷. Este método (dependente de pH ácido) deve ser utilizado associado a impedância intraluminal (técnica que não depende do pH do refluxo), pois a maioria do refluxo é neutro ou alcalino²⁸. Por outro lado, anomalias do pH prévias ao tratamento não predizem a resposta à terapêutica, preconizando-se inicialmente a supressão ácida empírica e só posteriormente a realização da pHmetria em doentes não respondedores²⁷. A impedância intraluminal tem a grande vantagem de discriminar refluxo líquido/gasoso e é independente do pH²⁹; no entanto, mais estudos são necessários até à sua utilização generalizada.

A manometria é um exame que avalia o funcionamento esofágico através da medição de pressões e coordenação das contrações musculares. A sua utilização na avaliação dos doentes

com sintomas respiratórios provocados por refluxo gastroesofágico é muitas vezes normal e, por isso, a DRGE nunca pode ser excluída. Assim, apesar de se identificar hipotonia do EEI ou alterações da motilidade esofágica em alguns doentes³⁰, este exame não pode ser considerado de primeira linha.

A endoscopia digestiva alta (EDA) é um exame importante na avaliação da DRGE, habitualmente realizado na suspeita de esofagite. Um estudo desenvolvido por *Maher et al.*³¹ evidenciou que os sintomas respiratórios são mais prevalentes nos doentes com esofagite erosiva e que existe uma correlação positiva com o grau de severidade da mesma. Contudo, a ausência de esofagite não exclui a presença de doença respiratória associada a DRGE³², existindo assim uma grande limitação nesta técnica diagnóstica.

O uso de biomarcadores tem sido alvo de grande pesquisa científica, visto que o perfil bioquímico de doentes com DRGE e sintomas respiratórios aparenta ser diferente de doentes com apenas sintomas respiratórios²⁶. Alguns dos marcadores propostos são a deteção de pepsina e ácidos biliares na expetoração e lavagem broncoalveolar (LBA)³³. Também o condensado de ar exalado é um modo rápido, reproduzível, económico e não invasivo para a recolha de marcadores de aspiração²⁹. Demonstrou-se, por exemplo, que doentes submetidos a transplantação pulmonar e com DRGE têm níveis elevados de pepsina e ácidos biliares, indicando que a aspiração gástrica predomina a nível fisiopatológico²⁶. Além do mais, a quantificação dos ácidos biliares aparenta predizer a rejeição do transplante pulmonar²⁶. É preciso referir, no entanto, que a presença de pepsina na expetoração pode não ser um marcador fiável pois a produção de pepsinogénio a nível pulmonar ostenta ser uma variável de confundimento²⁶.

Os biomarcadores apesar de promissores têm diversas limitações. Em primeiro lugar, fornecem um dado limitado no tempo não existindo informações sobre a sua evolução; por outro lado, as suas concentrações podem variar de acordo com o método utilizado para a sua obtenção, não existindo valores standardizados³⁴. O objetivo no futuro visa assim encontrar um marcador fiável, obtido através de meios não invasivos.

Outros exames a referir são a broncoscopia com biópsia transbrônquica que pode observar a presença de material alimentar com reação de corpo estranho¹ ou, ainda, a cintigrafia gastroesofágica que, apesar do elevado custo e das baixas disponibilidade e sensibilidade, em alguns doentes pode demonstrar aspiração retrógrada e ser uma evidência de DRGE associada a doença respiratória²⁸.

A investigação de futuros processos diagnósticos nesta área encontra-se em grande expansão e diversificação metodológica, sendo um exemplo o registo de sons pulmonares associados aos episódios de refluxo acídicos e biliares³⁵. O estudo de novos biomarcadores de inflamação e da impedância intraluminal poderá futuramente garantir um diagnóstico mais preciso e fidedigno, com consequentes benefícios terapêuticos.

Diagnostic Test	Description	Advantages	Disadvantages
Symptoms 28-32	Heartburn, regurgitation, dysphagia	<ul style="list-style-type: none"> • Simple • Non-invasive 	<ul style="list-style-type: none"> • Low sensitivity (65%) • Low specificity (71%)
Modified barium swallow 57	Use of radio-opaque agent to visualize the process of swallowing from the oral cavity +/- esophagus, performed by a speech pathologist and radiologist	<ul style="list-style-type: none"> • Directly evaluates for aspiration • Simple and brief • No patient preparation prior to test • Inexpensive 	<ul style="list-style-type: none"> • X-ray exposure • Detects aspiration during the procedure only • Subjective interpretation • Poor sensitivity
Gastroesophageal-pulmonary scintigraphy 38, 58	Nuclear medicine technique using technetium labeled colloid or hepatate	<ul style="list-style-type: none"> • Directly evaluates for aspiration • Lower radiation exposure than barium or CT scan 	<ul style="list-style-type: none"> • Not widely available • Expensive • Subjective interpretation • Poor sensitivity
Computed tomography (CT) scan 59, 60	CT study of the thorax can give information on mediastinal structures (hiatal hernia) and pulmonary parenchyma (centrilobular nodules, airway thickening)	<ul style="list-style-type: none"> • Specific for large hiatal hernias • Presence of an air-fluid level or prolonged air column in the esophagus may be associated with aspiration 	<ul style="list-style-type: none"> • Does not actually measure aspiration • Parenchymal changes are non-specific • Not sensitive for the presence of small-medium hiatal hernia • Not well studied for this purpose
Dual sensor 24-hour pH monitor with manometry 39, 52, 61	Continuous recording of acid pH <4 in the distal and proximal esophagus with measurements of esophageal peristalsis	<ul style="list-style-type: none"> • Widely available • Picks up asymptomatic acid reflux and esophageal dysmotility • Considered the gold standard for diagnosis of gastroesophageal reflux disease 	<ul style="list-style-type: none"> • Doesn't detect non-acid reflux or volume of refluxate • Does not actually measure aspiration • Operator dependence • Unclear what is the optimal location for detection of proximal esophageal reflux
Multichannel intraluminal pH-impedance monitoring 39, 40	Discriminates all gas and fluid reflux, regardless of pH, by exploiting differences in electrical conductivity of the esophageal wall and intraluminal content to identify bolus presence	<ul style="list-style-type: none"> • Measures non-acid reflux • Measures volume of refluxate • Measures height of reflux 	<ul style="list-style-type: none"> • Not widely available • No studies in IPF • Only measures aspiration risk
Pepsin and bile salts 41-44, 62-64	Biomarkers that reflect the presence of gastric refluxate in the	<ul style="list-style-type: none"> • Direct marker of aspiration 	<ul style="list-style-type: none"> • Not widely available

Diagnostic Test	Description	Advantages	Disadvantages
<ul style="list-style-type: none"> • Bronchoalveolar lavage (BAL) 65 	lungs Directed sampling of lung via bronchoscopy	<ul style="list-style-type: none"> • Studied in other populations (post-lung transplant, pediatrics, asthmatics, and mechanically ventilated) • Samples the lining fluid of the lower respiratory tract 	<ul style="list-style-type: none"> • Unknown half life and clearance mechanisms in the lower respiratory tract • Semi-invasive • Potential risk for exacerbation of IPF • Dilution
<ul style="list-style-type: none"> • Exhaled breath condensate (EBC) 66-69 	Non-invasive method of sampling the respiratory tract	<ul style="list-style-type: none"> • Rapid • Non-invasive • In-expensive 	<ul style="list-style-type: none"> • Final sample may be affected by oropharyngeal components • Some biomarkers in EBC do not correlate with BAL • Dilution

Abbreviations: BAL – bronchoalveolar lavage, CT – computed tomography, EBC – exhaled breath condensate, IPF – idiopathic pulmonary fibrosis

Tabela 2 – Algumas dos exames diagnósticos usados na microaspiração. Retirado de *Does chronic microaspiration cause Idiopathic Pulmonary Fibrosis* ⁸²

SÍNDROMES CLÍNICAS

1. ASMA

A asma brônquica é uma doença comum, transversal a todos os grupos etários e é considerada a patologia crónica mais comum em crianças, sendo particularmente prevalente em países desenvolvidos¹³. É caracterizada por ser uma condição inflamatória crónica das vias áreas, com diminuição do calibre dessas mesmas vias e hiperreactividade brônquica, reversível espontaneamente ou com tratamento³⁶.

A DRGE é uma das co-morbilidades que mais frequentemente encontramos associada à asma brônquica, ocorrendo em 32 a 84% dos doentes³⁸ e contribuindo para maior número de exacerbações e maior dificuldade no seu controlo¹⁶, sendo que 50% dos custos da asma estão associados à doença de difícil controlo³⁷. Clinicamente, muitos doentes com asma referem sintomas de DRGE como pirose, regurgitação ou disfagia, mas alguns doentes podem ter DRGE assintomática¹⁵.

A fisiopatologia dos sintomas respiratórios na DRGE já foi descrita anteriormente, mas a evidência científica disponível ainda não indica se a DRGE precede a asma ou se a asma desencadeia DRGE³⁹.

Os métodos de diagnóstico têm limitações e um estudo realizado por Shimizu *et al.*⁴⁰ demonstrou que aproximadamente 20% dos asmáticos com DRGE ao realizarem EDA tinham alterações compatíveis com grau M (pela classificação de Los Angeles modificada). O grau M é definido pela presença de eritema sem clara demarcação ou um branqueamento da mucosa esofágica inferior obscurecendo os vasos sanguíneos longitudinais, ou seja, lesão mínima.

Conclui-se assim que facilmente pode existir uma subestimativa da prevalência da DRGE em doentes com asma (Fig.4).

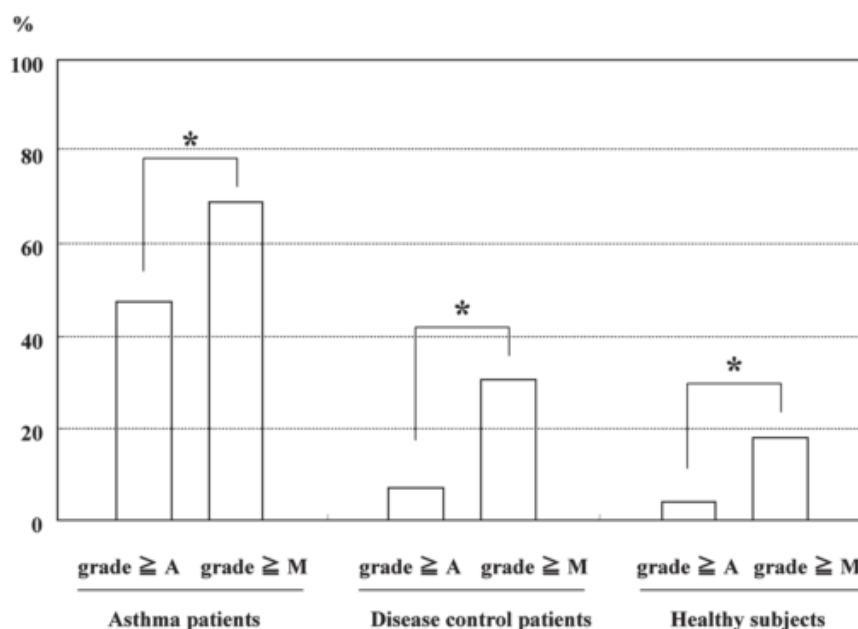


Figura 4 – Comparação da incidência de DRGE em doentes com grau \geq A e grau \geq M. Retirado de *High prevalence of gastroesophageal reflux disease with minimal mucosal change*

Também ao nível terapêutico, apesar de se saber que existe uma correlação entre a asma e a DRGE, ainda não está perfeitamente estabelecido se o tratamento da DRGE influencia a evolução clínica e funcional da asma⁴¹. Apesar disso, as *guidelines* atuais da asma recomendam a terapêutica médica da DRGE em doentes com sintomas de refluxo e asma mal controlada, especialmente se existirem sintomas noturnos⁴². Santos *et al*⁴³ verificaram num estudo randomizado duplamente cego que o tratamento da DRGE com Pantoprazol em doentes com asma melhorou a sua qualidade de vida e levou a uma redução significativa dos sintomas.

Quando ocorre recorrência de sintomas, a cirurgia anti-refluxo pode diminuir o uso de medicação e os sintomas respiratórias associados à DRGE⁵.

A terapêutica não deve ser focada unicamente a nível farmacológico, mas também na modificação de estilos de vida, visto que por exemplo Bruno *et al.*⁴⁴ demonstraram que o índice de massa corporal representa um fator independente para a deterioração do controlo da doença na asma severa.

Algumas limitações nesta área são, por exemplo, a existência de poucos estudos metodológicos realizados em casos pediátricos⁴⁵ e a inconsistência de resultados entre os diversos estudos. Tal ocorre devido à variabilidade de critérios usados para o diagnóstico ou quantificação da gravidade da DRGE e ainda devido às metodologias subjetivas usadas para quantificar a melhoria da asma¹³, usando por exemplo questionários sintomáticos.

2. FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença intersticial crônica e progressiva com uma prevalência até 20:100000. Não existem opções terapêuticas que atrasem substancialmente a progressão da doença⁴⁶.

A sua etiologia é desconhecida⁴⁷ e o prognóstico é reservado, com uma sobrevivência média de 2-3 anos após o diagnóstico⁴⁸, sendo que a incidência e mortalidade apresentam uma tendência crescente⁴⁹.

Apesar de ser sugerida uma associação entre a DRGE e a FPI, existem alguns dados relevantes que merecem referência, nomeadamente a discrepância na prevalência das duas doenças e a presença de múltiplos fatores de risco comuns como o consumo de tabaco, a idade e o sexo masculino⁴⁸.

O refluxo gastro esofágico é altamente prevalente em doentes com FPI⁴⁷ e sugere-se que, a nível fisiopatológico, em doentes com predisposição genética, a microaspiração de refluxo para as vias áreas resulte na lesão direta do epitélio e que o repetitivo dano alveolar provoque uma cicatrização defeituosa, culminando no desenvolvimento de fibrose (Fig. 5). A própria fibrose ao desencadear tração das estruturas mediastínicas provoca refluxo, induzindo-se assim um ciclo vicioso⁴⁸. A consequência dessa fibrose pulmonar é a dispneia de esforço⁵⁰.

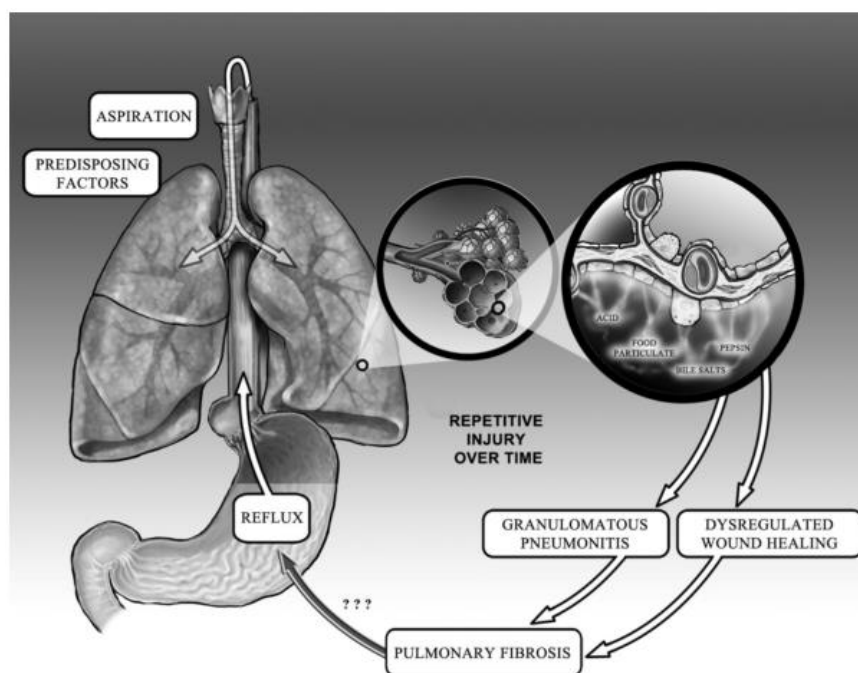


Figura 5 – Possível mecanismo patogénico para a microaspiração na Fibrose Pulmonar Idiopática. Retirado de *Does chronic microaspiration cause Idiopathic Pulmonary Fibrosis?*⁸²

Hershcovici *et al.*⁵¹ verificaram que a prevalência de DRGE em doentes com FPI é superior à DRGE na população em geral e que 1/3 dos doentes com FPI não apresentavam sintomas clássicos de refluxo. Assim, a sintomatologia não é fiável para a deteção de FPI associada a DRGE. Este estudo é corroborado por Soares *et al.*⁵⁰ que concluíram que a sensibilidade e especificidade dos sintomas de refluxo é muito baixa e que, assim sendo, os testes de função esofágica são importantes para um correto diagnóstico.

Apesar da inexistência de terapêuticas que atrasem substancialmente a progressão da FPI, um estudo realizado por Lee *et al.*⁴⁷ observou que o uso de medicações para o refluxo gastroesofágico está associado a um menor *score* de fibrose na tomografia computadorizada de

alta resolução (TCAR) e era um fator independente para a sobrevivência a longo prazo. Adicionalmente, e tendo em conta a sugestão fisiopatológica de microaspiração, os seus dados sugeriram um maior benefício da Funduplicatura de Nissen (FN) em relação à supressão ácida isolada. O refluxo ácido é predominante mas o refluxo não ácido também se encontra aumentado⁵². Atendendo ao mau prognóstico e limitações terapêuticas na FPI, novos estudos neste domínio são fundamentais.

3. DPOC

A DPOC é uma das maiores causas de mortalidade a nível mundial, verificando-se atualmente um aumento persistente desta mortalidade e da prevalência da doença⁵³. Nestes doentes, a prevalência da DRGE é estimada entre 17-62%⁵⁴, sendo uma das co-morbilidades mais frequentes desta patologia⁵⁵.

A descrição fisiopatológica dos sintomas respiratórios através da microaspiração e do reflexo vagal já foram descritos, mas muitos desses doentes apresentam uma horizontalização diafragmática, um aumento da pressão intra-abdominal e da negatividade da pressão intra-torácica com tendência para agravar o refluxo⁵⁵, contribuindo para a formação de um ciclo vicioso entre refluxo gastroesofágico e doença respiratória.

A evolução da DPOC é caracterizada pela existência de exacerbações. A exacerbação da doença é definida pela presença ou agravamento da dispneia, aumento da expectoração ou desenvolvimento de expectoração purulenta, e pode ser acompanhada por hipoxémia ou hipercapnia⁵⁶.

O refluxo gastroesofágico é um fator de risco para as exacerbações da DPOC (Fig.6)⁵⁷ e quanto maior a gravidade dos sintomas da DRGE, mais frequentemente elas ocorrem⁵⁴. É sugerido que tal aconteça devido à inflamação⁵⁷ e ao aumento de bactérias nas vias aéreas provocados pelo refluxo⁵⁸. As exacerbações estão associadas a um declínio na função pulmonar, menor qualidade de vida, aumento da mortalidade e maiores custos económicos⁵⁹. Rogha *et al.*⁵³ verificaram também um aumento nas hospitalizações e na utilização de fármacos. Embora a DRGE seja um fator de risco para essas exacerbações, a eficácia terapêutica com IBPs é limitada⁶⁰ e isso levará a todas as consequências anteriormente enunciadas. Assim, a investigação de novas terapêuticas é imprescindível para minimizar todos estes efeitos.

Por fim, apesar da associação existente entre DPOC e DRGE, é possível que estas doenças apenas coexistam devido a fatores de risco em comum sendo, por isso, necessários no futuro mais estudos que nos permitam tirar ilações sobre a sua relação de causalidade⁵.

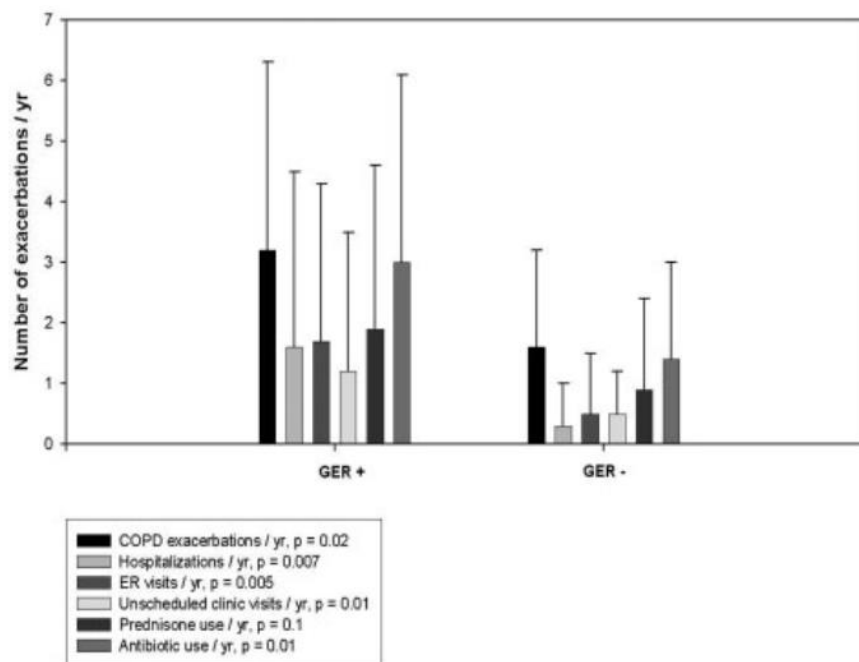


Figura 6 – Número de exacerbações da DPOC em doentes DRGE (+) e DRGE(-). Retirado de *Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD.*⁵⁶

4. TRANSPLANTAÇÃO PULMONAR

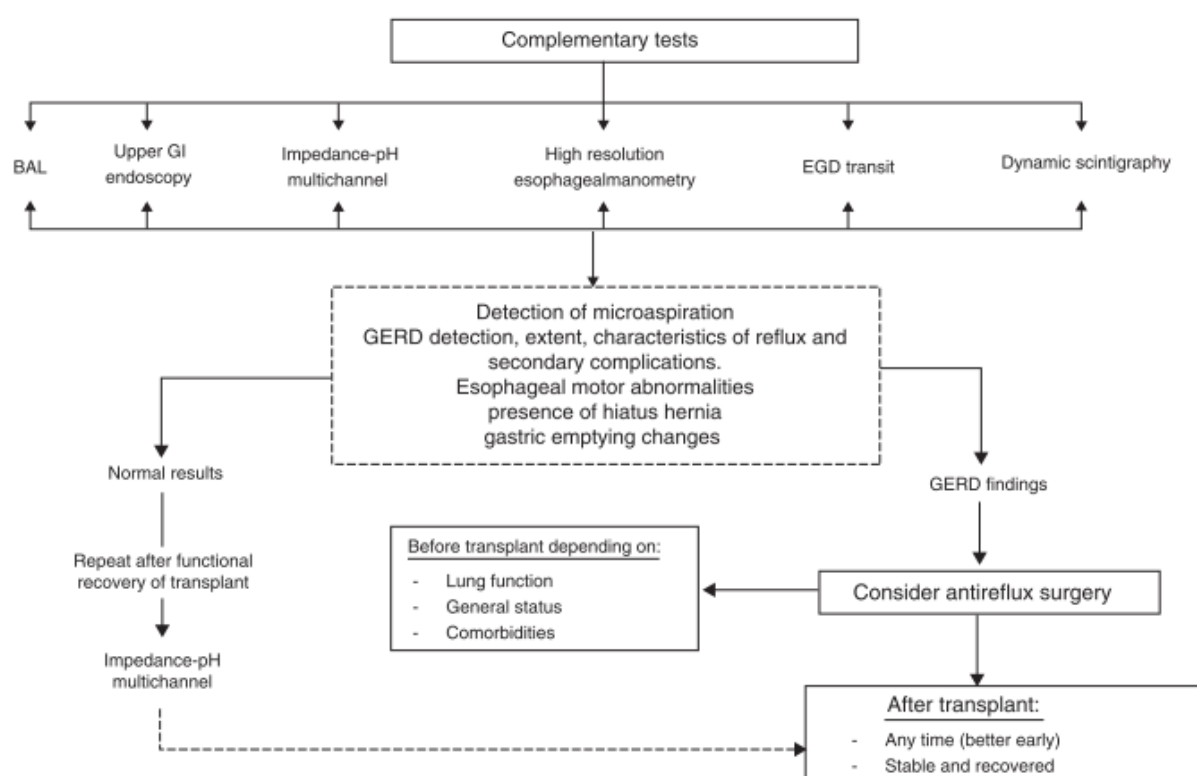
A transplantação pulmonar é uma opção terapêutica utilizada em doentes selecionados que apresentam doença pulmonar avançada⁶.

Um estudo realizado por Sweet *et al.*⁶¹ apurou que 68% dos doentes apresentavam DRGE antes da transplantação pulmonar e que alguns desenvolviam refluxo após este procedimento, que possivelmente ocorreria devido a lesão vagal e atraso no esvaziamento gástrico. Não só a escala temporal tem influência na DRGE, mas também o procedimento de transplantação efetuado, pois um trabalho realizado por Fisichella *et al.*⁶² aferiu que a DRGE era mais comum após transplantação bilateral ou retransplantação quando comparada ao transplante unilateral. A explicação pode ser atribuída aos mecanismos anteriormente descritos.

Apesar dos progressos nas técnicas cirúrgicas, na terapêutica imunossupressora e na prevenção de infeções oportunistas, a morbidade após transplantação pulmonar permanece significativa e a sobrevivência a longo prazo é baixa, cerca de 50% a 5 anos⁶³. Esta baixa taxa de sobrevivência aparenta advir do desenvolvimento da síndrome de bronquiólite obliterante (SBO), cuja evidência científica sugere ser uma resposta não imunológica a um estímulo lesivo crónico⁶⁴. A SBO é usada para descrever a deterioração pós transplante pulmonar, que não pode ser explicada por estenose da anastomose brônquica, infeção ou rejeição aguda⁶⁵, sendo o equivalente a rejeição crónica⁶⁶.

A DRGE não está implicada apenas na rejeição crónica pois Shah *et al.*⁶⁷ no trabalho que desenvolveram observaram que doentes submetidos a transplantação pulmonar e com DRGE apresentavam uma maior frequência de episódios de rejeição aguda e que esta se iniciava mais precocemente do que em doentes sem DRGE. Blondeu *et al.*⁶⁸ aferiram que no LBA a pepsina é um marcador geral de aspiração do conteúdo gástrico, enquanto os ácidos biliares são

marcadores mais específicos e podem estar associados ao desenvolvimento da SBO. Atendendo a estas características, algumas nuances sobre o tratamento devem ser enfatizadas. Por exemplo, o tratamento farmacológico através de IBPs em transplantados pulmonares com DRGE é ineficaz pois o objetivo não deve ser a supressão da acidez gástrica, mas sim a prevenção da microaspiração⁶⁶. Assim, doentes com DRGE e com marcadores ou evidência histológica de aspiração beneficiam de intervenção cirúrgica (Fig. 7)⁶⁶. No futuro será necessária maior investigação para caracterizar os benefícios da cirurgia.



BAL, bronchoalveolar lavage; UGI, upper gastrointestinal endoscopy; EGD, esophagus-gastroduodenal GERD, gastroesophageal reflux disease; EMA, esophageal motility abnormalities; AGE, altered gastric emptying.

Figura 7 – Algoritmo para o diagnóstico e tratamento de DRGE na transplantação. Retirado de *Comorbidities impacting on prognosis after lung transplant*.⁶⁶

5. TOSSE CRÓNICA

O refluxo gastro esofágico é uma das etiologias mais comuns de tosse crónica (Fig. 8), estimando-se que seja de cerca de 10 a 40% nos países Ocidentais⁶⁹. A tosse crónica é definida como tosse que dura mais de 8 semanas⁷⁰.

Numa proporção substancial de doentes com tosse crónica (20-48%), a mesma sucede o refluxo mais frequentemente do que seria expectável pelo acaso mas, apesar de existir uma associação entre tosse e DRGE, a sua causalidade é difícil de estabelecer⁷¹.

A clínica tem algumas particularidades, verificando-se que muitos doentes apresentam tosse após as refeições e ausência de pirose pois os alimentos neutralizam a acidez gástrica⁷⁰.

Os mecanismos através dos quais o refluxo gastroesofágico pode causar tosse são a estimulação esofagobrônquica via vagal e/ou através de regurgitação/microaspiração, existindo evidência científica que corrobora estes 2 mecanismos⁷¹. Segundo Kahrilas *et al.*⁷¹, a hipótese da microaspiração é menos robusta em relação ao reflexo vagal; no entanto, o trabalho realizado por Grabowski *et al.*⁷² demonstrou que doentes com tosse crónica suspeitos de ter refluxo gastroesofágico não tinham mais microaspiração do que os indivíduos controlo, sugerindo assim que a nível fisiopatológico a teoria de tosse por mecanismo reflexo teria mais importância que a teoria de tosse induzida por microaspiração. O debate continuará sendo, por isso, necessária mais investigação.

Para confirmação diagnóstica, segundo Rybka *et al.*⁷³ a mesma pode ser conseguida através de terapêutica empírica bem sucedida ou pHmetria associada a impedância⁷³.

Verifica-se, ainda, que a terapêutica cirúrgica é potencialmente mais eficaz que a utilização de IBPs devido à sua atuação no componente não ácido do refluxo⁷¹.

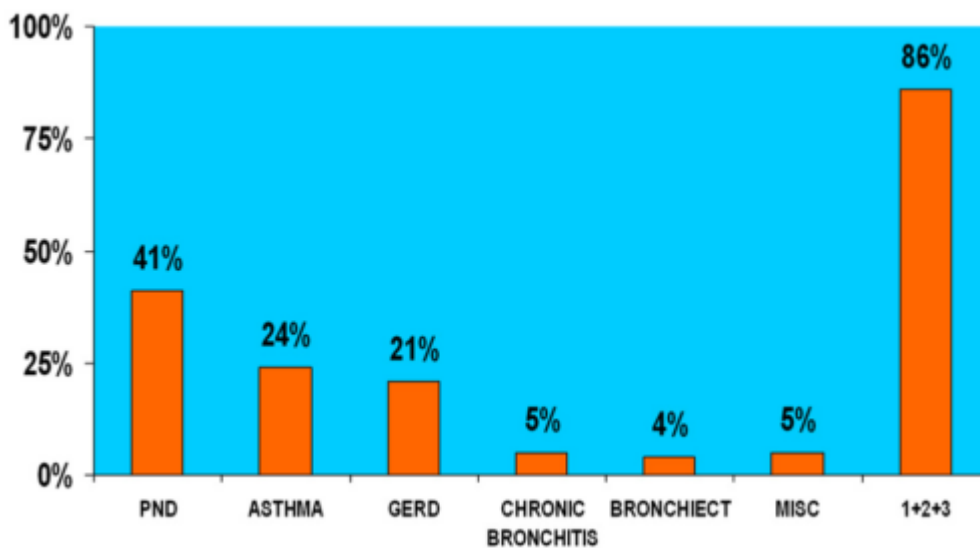



Figura 8 – Causas de tosse crónica. Retirado de *Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: Cough, asthma, laryngitis, chest pain.*⁸

TRATAMENTO

As estratégias terapêuticas usadas nos doentes com doenças respiratórias associadas à DRGE incluem uma combinação de modificações da dieta e estilos de vida com terapêutica farmacológica e/ou cirúrgica⁷⁴.

Como estas patologias têm diversas etiologias, o tratamento deveria ser dirigido a todos esses fatores³³. Atualmente isso ainda não se verifica, mas existem alguns objetivos gerais como minimizar a acidez gástrica, diminuir a ocorrência de refluxo e aumentar a motilidade gastrointestinal¹. O cumprimento destes objetivos é limitado pelo facto de ainda não existirem ensaios clínicos bem realizados e com amostras significativas. Assim, muitas das orientações baseiam-se em opiniões de especialistas, pequenos estudos ou extrapolação de dados de grandes ensaios clínicos relacionados com outros sintomas extraesofágicos¹.

O tratamento inicial baseia-se na modificação do estilo de vida (Fig. 9). Tem como vantagens o custo, a quase inexistência de efeitos secundários e é dirigida aos fatores de risco da DRGE¹. Deve incluir a cessação tabágica, a redução do peso, o fracionamento de refeições, a elevação da cabeceira da cama, a evicção de alimentos que relaxem o EEI como bebidas alcoólicas, chocolate, café e chá¹⁵. No entanto, muitos doentes têm uma baixa adesão ao tratamento e nenhuma destas orientações foi especificamente avaliada em doentes com doença respiratória associada à DRGE¹.



Recommended dietary and lifestyle modifications
Smoking cessation
Elimination of alcohol consumption
Weight loss with a low-fat, low-carbohydrate diet
Elevate the head of bed during sleeping
Stress reduction
Exercise
Avoid spicy and acidic foods
Avoid carbonated beverages
Reduce caffeine consumption
Avoid peppermint and spearmint
Avoid chocolate
Avoid the consumption of large meals
Avoid eating and lying down for 3 h

Figura 9 – Modificações da dieta e estilo de vida. Retirado de *Review article: nonsurgical treatment of non-acid reflux*.⁷⁴

O tratamento farmacológico é majoritariamente realizado com IBPs. Estes suprimem a acidez gástrica e a sua utilização empírica é considerada como teste diagnóstico de primeira linha. A evidência científica disponível sugere maiores benefícios com estes fármacos quando comparados aos antiácidos e antagonistas dos recetores H₂¹⁵.

Os IBPs têm um bom perfil de segurança¹⁴, mas a nível terapêutico têm mostrado resultados diversificados³. Observa-se que, apesar de existir uma melhoria nos sintomas da DRGE, a sua eficácia nos sintomas respiratórios é mais duvidosa³². Esta última afirmação também é válida para os procinéticos, mas estes têm a vantagem conceptual de diminuir o refluxo ácido e não ácido, enquanto os IBPs só se dirigem à componente ácida¹.

Os fármacos procinéticos têm como modo de ação um aumento da acetilcolina na fenda sináptica, estimulando a motilidade gastrointestinal. As suas desvantagens são a propensão para causar arritmias o que limitou o seu uso⁷⁴.

Sharma *et al.*⁷⁵ verificaram que a terapia combinada de IBPs com Domperidona (procinético) em asmáticos com refluxo gastroesofágico era benéfica na redução dos sintomas da asma, diminuía o uso de medicação e melhorava a função pulmonar. Sugeriu-se que alguns doentes não respondem à terapêutica com IBPs devido ao refluxo não ácido (contendo ácidos biliares e enzimas pancreáticas) e que, como a Domperidona aumenta o tónus do EEI e a motilidade do trato gastro intestinal e os IBPs diminuem a acidez gástrica, o benefício da terapêutica combinada resulta do facto dos fármacos atuarem em vários fatores predisponentes ao refluxo.

A cirurgia laparoscópica anti-refluxo (CLAR) é o procedimento cirúrgico mais utilizado na DRGE¹⁵, essencialmente através da FN. Tem como vantagens diminuir a acidez esofágica, minimizar o refluxo proximal, aumentar a pressão do EEI e ser dirigida ao refluxo ácido e não ácido¹. Teoricamente, reduz a necessidade de tratamento farmacológico e, ao restaurar a barreira anatómica da JGE, atenua o volume, a frequência e a duração do refluxo, existindo uma diminuição da irritação epitelial e da microaspiração²². Além do mais, a sua realização em estádios precoces pode prevenir o desenvolvimento de doenças pulmonares crónicas ao preservar a função pulmonar⁷⁶. Sugere-se mesmo que os benefícios da CLAR sejam superiores à terapêutica medicamentosa.

Em doentes asmáticos, a FN é eficaz na diminuição dos sintomas típicos da DRGE e da asma⁷⁷.

Na transplantação pulmonar, quando a CLAR é realizada no primeiro mês, a incidência de SOB é de quase 0% no 1º e 3º anos após o transplante. Esta conclusão decorreu da observação de que em doentes submetidos a transplante pulmonar, a pepsina no LBA apresentava concentrações anormais nos doentes com DRGE e concentrações normais em doentes submetidos a CLAR ou sem DRGE⁷⁸. Também nos transplantados, a FN provoca alterações a nível imunológico, recuperando-se a população de leucócitos pulmonares a níveis fisiológicos, e verifica-se que a concentração de mediadores pró-inflamatórios no LBA se altera logo após o procedimento, com benefícios na fibrose induzida pela microaspiração⁷⁹.

Na tosse crónica, a cirurgia ao atuar no componente não ácido do refluxo apresenta também resultados encorajadores³.

A CLAR apresenta, contudo, complicações como disfagia e enfartamento pós-prandial⁸⁰ e o *follow-up* a longo prazo demonstrou persistência da necessidade de medicação e dos sintomas¹. Assim o uso da CLAR é reservado a doentes não respondedores à terapêutica médica, após avaliação esofágica e respiratória (Fig. 10)¹⁴.

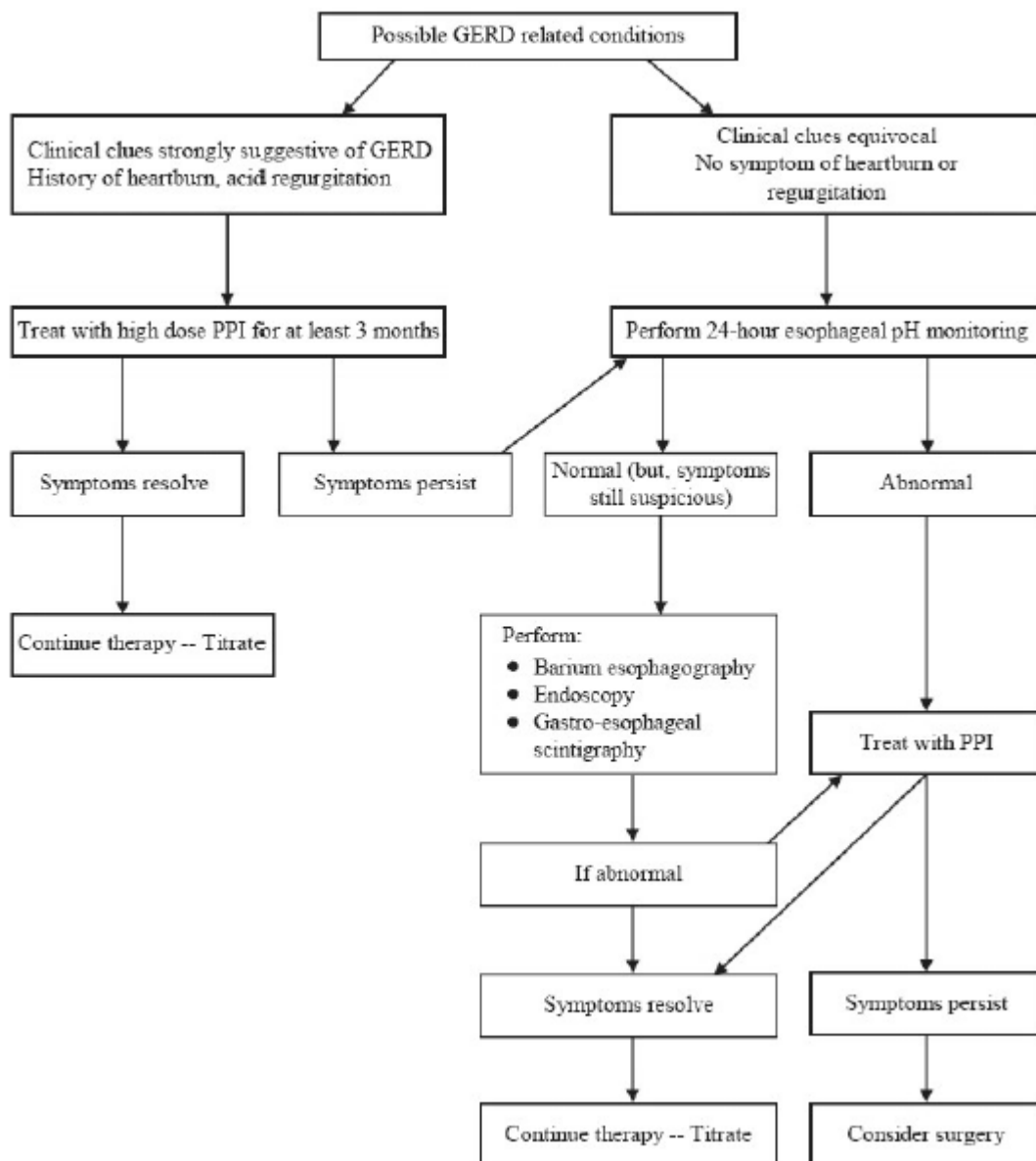


Figura 10 – Algoritmo para o diagnóstico e tratamento das doenças respiratórias associadas à DRGE. Retirado de *Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease*¹⁵

Estas são as terapêuticas base no tratamento da doença respiratória associada à DRGE mas existem outras que merecem consideração. Por exemplo, o Baclofeno é um agonista do recetor ácido γ -aminobutírico (GABA_B) que impede o refluxo gastroesofágico ao inibir o relaxamento transitório do EEI. No entanto, a sua *compliance* é limitada pelos efeitos adversos que incluem diarreia, náuseas e cefaleias. Assim, estão a desenvolver-se novos fármacos com o mesmo mecanismo de ação mas com maior tolerabilidade e segurança⁷⁴.

Outro método com algum interesse é o treino muscular inspiratório. Foi demonstrado que doentes com EEI hipotenso que realizem este exercício têm um aumento estatisticamente significativo na pressão do EEI⁸¹.

Por fim, deve ter-se em atenção a própria medicação já realizada pelos doentes, pois os fármacos utilizados nas doenças respiratórias que predisponham à DRGE devem ser alvo de uma avaliação do *ratio* risco/benefício quando prescritos¹⁴.

CONCLUSÃO

Sabe-se que existe uma associação entre a DRGE e as doenças respiratórias. No entanto, é ainda necessário estabelecer uma relação de causalidade indubitável, descobrir até que nível existe essa relação e descodificar se é a DRGE que predispõe à doença respiratória ou *vice-versa*. A avaliação deve ser feita para as doenças respiratórias em geral mas estes objetivos devem ser destrinchados e esmiuçados em patologias respiratórias específicas como a asma, FPI, DPOC, *etc*. Para tal, é necessário que estudos futuros tenham metodologias consistentes e sejam bem planeados. Esta circunstância só é alcançável se forem cumpridos alguns requisitos que seguidamente se descrevem.

Em primeiro lugar, apesar de a nível fisiopatológico o reflexo vagal e a aspiração serem os dois mecanismos principais e os mais extensivamente estudados, outros fatores parecem estar implicados. A compreensão e estudo desses outros fatores como a pepsina e os ácidos biliares poderá ajudar a esclarecer alguns *gaps* existentes como, por exemplo, a existência de muitos doentes com sintomas refratários à terapêutica.

Por outro lado, é necessário que existam métodos de diagnóstico com elevadas especificidade e sensibilidade para a deteção da doença respiratória associada à DRGE e que as definições e os valores dos resultados sejam standardizados de modo a existir reprodutibilidade e, assim, coerência na comparação dos diversos trabalhos científicos para o mesmo tema.

Se forem cumpridos os objetivos supracitados, o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos (que atualmente têm muitas limitações) será uma consequência benéfica inevitável. Espera-se o aperfeiçoamento de fármacos com atuação no refluxo ácido, mas também no não ácido. Apesar do progresso na investigação de novos fármacos ser essencial, é também importante que sejam realizados trabalhos que comprovem os benefícios das modificações de

estilos de vida e estudos científicos comparando o benefício de terapêutica médica/farmacológica *versus* cirúrgica.

Com todas estas premissas, podemos esperar no futuro uma maior objetividade diagnóstica e terapêutica, uma vez que atualmente não existem recomendações com elevada evidência científica. As consequências finais seriam centradas nos doentes pois os mesmos obteriam uma vida mais douradora e com melhor qualidade. Adicionalmente, existiria uma redução nos custos diretos e indiretos associados a estas patologias, com benefícios para o sistema nacional de saúde.

Em conclusão, este trabalho agrega a evidência científica mais recente das doenças respiratórias associadas à DRGE esperando assim que mais facilmente se atinjam todos os objetivos descritos anteriormente.

AGRADECIMENTOS

À FMUC (FMUC - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal) e ao Centro de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra pela possibilidade que me deram de trabalhar num tema tão interessante.

Ao Professor Doutor Carlos Manuel da Silva Robalo Cordeiro, meu orientador, por toda a dedicação, disponibilidade e profissionalismo demonstrados.

À Dra. Sara Elisabete Marta Oliveira Silva Freitas, minha co-orientadora, por todo o empenho, ajuda, competência e saber que a caracterizam.

Aos meus pais uma palavra muito especial pelo carinho, apoio incondicional e confiança que sempre depositaram em mim, a realização deste trabalho só é possível graças a eles.

Ao Pedro, Sofia, avó Celeste e restante família pela amizade, incentivos constantes e colaboração entusiasta.

À Liliana pelo afeto, carinho, ajuda e compreensão que sempre demonstrou por mim.

Aos meus amigos que sempre me motivaram na concretização deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Morehead RS. Gastro-oesophageal reflux disease and non-asthma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):233-243. doi:10.1183/09059180.00002509.
2. Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5(3):105-112. doi:10.4292/wjgpt.v5.i3.105.
3. Saber H, Ghanei M. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: controversies between epidemiology and clinic. *Open Respir Med J.* 2012;6:121-126. doi:10.2174/1874306401206010121.
4. Arevalo L, Sharma N, Castell DO. Review article: symptomatic non-acid reflux - the new frontier in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):29-35. <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=23969000>. Accessed October 9, 2015.
5. Gurski, Richard; Rosa A. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol.* 2006;32(2):150-160. doi:10.1302/0301-620X.85B5.14352.
6. Fisichella PM, Kovacs EJ. A review of the role of GERD-induced aspiration after lung.pdf. *Surg Endosc.* 2012;26(5):1201-1204. doi:10.1007/s00464-011-2037-y.A.
7. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley Des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(6):449-464. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03611.x.
8. Saritas Y, Vaezi M. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:1-8. doi:10.4414/smw.2012.13544.

9. Fox M. Review article: Identifying the causes of reflux events and symptoms - New approaches. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):36-42. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.4581.x.
10. Dal Negro RW, Turco P, Micheletto C, et al. Cost analysis of GER-induced asthma: A controlled study vs. atopic asthma of comparable severity. *Respir Med.* 2007;101(8):1814-1820. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.009.
11. Ajmera M, Raval AD, Shen C, Sambamoorthi U. Explaining the increased health care expenditures associated with gastroesophageal reflux disease among elderly Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-decomposition analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:339-348. doi:10.2147/COPD.S59139.
12. Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(4):195-203. doi:10.1016/S1579-2129(11)70046-5.
13. Cavalcanti J, Ratier DA, Pizzichini E, Pizzichini M. Gastroesophageal reflux disease and airway hiperresponsiveness: concomitance beyond the realm of chance? *J Bras Pneumol.* 2011;37(May):680-688.
14. Castell, Donald; Highland, Kristin; Harding S. GERD-Related Lung Disease. *Pract Gastroenterol.* 2005;GERD in th(Series 15).
15. Gaude G. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Med.* 2009;4(3):115-123.
16. Harding SM. Review article: Reflux and asthma - Mechanisms of interaction and asthma outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(SUPPL. 1):43-47. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.4581.x.

17. Bonacin D, Fabijanić D, Radić M, et al. Gastroesophageal reflux disease and pulmonary function: a potential role of the dead space extension. *Med Sci Monit.* 2012;18(5):CR271-CR275.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3560634&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
18. Allen J, Tinling SP, Johnston N, Belafsky P. Review article: effects of pepsin and alginate in an animal model of squamous cell carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:21-28. <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=23968999>. Accessed October 9, 2015.
19. Pearson J, Parikh S. Review article: Nature and properties of gastro-oesophageal and extra-oesophageal refluxate. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):1-71.
20. Johnston N. Review article: uptake of pepsin at pH 7 - in non-acid reflux -causes inflammatory, and perhaps even neoplastic, changes in the laryngopharynx. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:13-20.
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=23968998>. Accessed October 9, 2015.
21. Reen FJ, Woods DF, Mooij MJ, Adams C, O’Gara F. Respiratory pathogens adopt a chronic lifestyle in response to bile. *PLoS One.* 2012;7(9):e45978.
doi:10.1371/journal.pone.0045978.
22. Di Lorenzo G, Mansueto P, Esposito-Pellitteri M, et al. The characteristics of different diagnostic tests in adult mild asthmatic patients: Comparison with patients with asthma-like symptoms by gastro-oesophageal reflux. *Respir Med.* 2007;101(7):1455-1461.
doi:10.1016/j.rmed.2007.01.014.

23. Lang IM, Haworth ST, Medda BK, Roerig DL, Forster H V. Airway responses to esophageal acidification. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294:211-219. doi:10.1152/ajpregu.00394.2007.
24. Amarasiri D, Pathmeswaran A, de Silva H, Ranasinha CD. Response of the airways and autonomic nervous system to acid perfusion of the esophagus in patients with asthma: a laboratory study. *BMC Pulm Med*. 2013;13(1):33. doi:10.1186/1471-2466-13-33.
25. AlHabib KF, Vedal S, Champion P, FitzGerald JM. The utility of ambulatory pH monitoring in patients presenting with chronic cough and asthma. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(3):159-163.
26. Emilsson OI, Gíslason T, Olin A-C, Janson C, Olafsson I. Biomarkers for gastroesophageal reflux in respiratory diseases. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;9. doi:10.1155/2013/148086.
27. Vaezi MF. Review article: the role of pH monitoring in extraesophageal gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23 Suppl 1(December 2005):40-49. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02797.x.
28. Ravelli AM. Pulmonary Aspiration Shown by Scintigraphy in Gastroesophageal Reflux-Related Respiratory Disease<xref rid="AFF1">*</xref>. *CHEST J*. 2006;130(5):1520-1526. doi:10.1378/chest.130.5.1520.
29. Sweet MP, Patti MG, Hoopes C, Hays SR, Golden J a. Gastro-oesophageal reflux and aspiration in patients with advanced lung disease. *Thorax*. 2009;64(2):167-173. doi:10.1136/thx.2007.082719.

30. Machado M, Cardoso P, Ribeiro I, Júnior I, Eilers R. Esophageal manometry and 24-h esophageal ph-metry in a large sample of patients with respiratory symptoms. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1040-1048.
31. Maher M, Darwish A. Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2010;16(2):84-89. doi:10.4103/1319-3767.61233.
32. Shields MD, Bateman N, McCallion W a., Van Wijk MP, Wenzl TG. Review article: Extra-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(SUPPL. 1):58-65. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.4581.x.
33. Meyer KC. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(4):383-385. doi:10.1586/17476348.2015.1060858.
34. Davis CS, Gagermeier J, Dilling D, et al. A review of the potential applications and controversies of non-invasive testing for biomarkers of aspiration in the lung transplant population. *Clin Transplant*. 2010;24(3):E54-E61. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01243.x.
35. Kunsch S, Gross V, Neesse a., et al. Combined lung-sound and reflux-monitoring: a pilot study of a novel approach to detect nocturnal respiratory symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(5):592-600. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04559.x.
36. Onyekwere C a, OO A, AO O, Emmanuel D. Prevalence of gastroesophageal reflux disease among patients with bronchial asthma. *Trop Gastroenterol*. 2010;31(3):195-198.
37. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal

- reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics*. 2009;64(8):769-773. doi:10.1590/S1807-59322009000800010.
38. DiMango E, Holbrook JT, Simpson E, et al. Effects of Asymptomatic Proximal and Distal Gastroesophageal Reflux on Asthma Severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):809-816. doi:10.1164/rccm.200904-0625OC.
39. Havemann BD, Henderson C a, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007;56(12):1654-1664. doi:10.1136/gut.2007.122465.
40. Shimizu Y, Dobashi K, Kobayashi S, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux disease with minimal mucosal change in asthmatic patients. *Tohoku J Exp Med*. 2006;209(4):329-336. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864955>.
41. Martins M. Asthma and gastroesophageal reflux. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):xi - xii.
42. Shirai T, Mikamo M, Tsuchiya T, et al. Real-world effect of gastroesophageal reflux disease on cough-related quality of life and disease status in asthma and COPD. *Allergol Int*. 2015;64(1):79-83. doi:10.1016/j.alit.2014.08.001.
43. Santos, L., Ribeiro, I., Sánchez, P., Hetzel, J., Felicetti, J., Cardoso P. Evaluation of pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: a randomized prospective double-blind placebo-controlled study. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):119-127.
44. Bruno A, Pace E, Cibella F, Chanez P. Body Mass Index and Comorbidities in Adult Severe Asthmatics. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-7. doi:10.1155/2014/607192.
45. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with

- asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):1-5.
46. Bandeira CD, Rubin AS, Cardoso PFG, Moreira JDS, Machado MDM. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2009;35(12):1182-1189. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20126919>.
47. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal Reflux Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1390-1394. doi:10.1164/rccm.201101-0138OC.
48. Lee JS. The Role of Gastroesophageal Reflux and Microaspiration in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clin Pulm Med*. 2014;21(2):81-85. doi:10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.Secreted.
49. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*. 2013;5:483-492. doi:10.2147/CLEP.S54815.
50. Soares RV, Forsythe A, Hogarth K, Sweiss NJ, Noth I, Patti MG. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux disease: key role of esophageal function tests in the diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(2):91-97. doi:10.1590/S0004-28032011000200002.
51. Hershcovici T, Jha LK, Johnson T, et al. Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1295-1305. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04870.x.

52. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1322-1331. doi:10.1183/09031936.00101212.
53. Rogha M, Behraves B, Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19(3):253-256.
54. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire. *Respir Med*. 2011;105(10):1531-1536. doi:10.1016/j.rmed.2011.03.009.
55. Kim J, Lee J, Kim Y, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med*. 2013;13(1):51. doi:10.1186/1471-2466-13-51.
56. Rascon-Aguilar, I., Pamer, M., Wludyka, P., Cury, J., Coultas, D., Lambiase, L., Nahman, N., Vega K. Role of Gastroesophageal Reflux Symptoms in Exacerbations of COPD. *CHEST J*. 2006;130(4):1096-1101. doi:10.1378/chest.130.4.1096.
57. Sakae TM, Margaret M, Pizzichini M, et al. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2013;39(3):259-271. doi:10.1590/S1806-37132013000300002.
58. Wedzicha JA. Is gastro-oesophageal reflux associated with COPD exacerbations? *J Bras Pneumol*. 2013;39(12):257-258.

59. Kim SW, Lee JH, Sim YS, Ryu YJ, Chang JH. Prevalence and risk factors for reflux esophagitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Intern Med.* 2014;29(4):466-473. doi:10.3904/kjim.2014.29.4.466.
60. Shimizu, Y., Dobashi, K., Kusano, M., Mori M. Different gastroesophageal reflux symptoms of middle-aged to elderly asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *J Clin Biochem Nutr.* 2012;50(2):169-175.
61. Sweet MP, Herbella F a. M, Leard L, et al. The Prevalence of Distal and Proximal Gastroesophageal Reflux in Patients Awaiting Lung Transplantation. *Ann Surg.* 2006;244(4):491-496. doi:10.1097/01.sla.0000237757.49687.03.
62. Fisichella PM, Davis CS, Shankaran V, et al. The Prevalence and extent of Gastroesophageal Reflux Disease correlates to the type of Lung Transplantation. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech.* 2012;22(1):46-51.
63. Mohammed A, Neujahr D. Gastroesophageal reflux disease and graft failure following lung transplantation. *Transplant Rev.* 2010;24(2):99-103. doi:10.1016/j.trre.2010.01.003.Gastroesophageal.
64. Davis CS, Shankaran V, Kovacs EJ, et al. Gastroesophageal reflux disease after lung transplantation: Pathophysiology and implications for treatment. *Surgery.* 2010;148(4):737-745.
65. Fortunato G, Machado M, Andrade C, Felicetti J, Camargo J, Cardoso P. Prevalence of gastroesophageal reflux in lung transplant candidates with advanced lung disease. *J Bras* 2008;34(October 2007):772-778. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132008001000004&script=sci_arttext.

66. Vaquero Barrios JM, Redel Montero J, Santos Luna F. Comorbidities Impacting on Prognosis After Lung Transplant. *Arch Bronconeumol (English Ed)*. 2014;50(1):25-33. doi:10.1016/j.arbr.2014.01.001.
67. Shah NS, Force SD, Mitchell PO, et al. Gastroesophageal Reflux Disease is Associated with an Increased Rate of Acute Rejection in Lung transplant Allografts. *ransplantation Proc*. 2010;42(7):2702-2706.
68. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde B a., et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J*. 2008;31(4):707-713. doi:10.1183/09031936.00064807.
69. Yu L, Xu X, Chen Q, Liang S, Lv H, Qiu Z. Gastro-esophageal reflux induced cough with airway hyperresponsiveness. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(3):728-735.
70. MORICE AH. Review article: reflux in cough and airway disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(1):48-52. <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=23969003>. Accessed October 10, 2015.
71. Kahrilas P, Smith J, Dicpinigaitis P. A Causal Relationship Between Cough and Gastroesophageal Reflux disease (GERD) Has been Established: a Pro/Con Debate. *Lung*. 2014;192(1):39-46. doi:10.1037/a0030561.Striving.
72. Grabowski M, Kasran A, Seys S, et al. Pepsin and bile acids in induced sputum of chronic cough patients. *Respir Med*. 2011;105(8):1257-1261. doi:10.1016/j.rmed.2011.04.015.
73. Rybka A, Malesa K, Radlińska O, et al. The utility of oesophageal pH monitoring in diagnosing gastroesophageal reflux disease-related chronic cough. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82(6):489-494. doi:10.5603/PiAP.2014.0065.

74. KARKOS PD, BELAFSKY PC. Review article: nonsurgical treatment of non-acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):66-71. <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=23969006>. Accessed October 10, 2015.
75. Sharma B, Sharma M, Daga MK, Sachdev GK, Bondi E. Effect of omeprazole and domperidone on adult asthmatics with gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol.* 2007;13(11):1706-1710. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17461474>.
76. Ozaydin I, Annakkaya AN, Ozaydin C, Aydin M. Effects of cruroraphy and laparoscopic Nissen fundoplication procedures on pulmonary function tests in gastroesophageal reflux patients. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(2):431-434.
77. Silva APC Da, Terciotti-Junior V, Lopes LR, et al. Laparoscopic antireflux surgery in patients with extra esophageal symptoms related to asthma. *Arq Bras Cir Dig.* 2014;27(2):92-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004284>.
78. Fisichella PM, Davis CS, Lundberg P, et al. The protective role of laparoscopic antireflux surgery against aspiration of pepsin after lung transplantation. *Surgery.* 2011;150(4):598-606. doi:10.1037/a0030561.Striving.
79. Fisichella PM, Davis CS, Lowery E, et al. Pulmonary immune changes early after laparoscopic antireflux surgery in lung transplant patients with gastroesophageal reflux disease. *J Surg Res.* 2012;177(2):65-73. doi:10.1037/a0030561.Striving.
80. Hu Z, Wang Z, Zhang Y, et al. A preliminary investigation of anti-reflux intervention for gastroesophageal reflux related childhood-to-adult persistent asthma. *Ann Surg Innov Res.* 2014;8(1):3. doi:10.1186/1750-1164-8-3.
81. Carvalho de Miranda Chaves R, Suesada M, Polisel F, Cristina de Sá C, Navarro-Rodriguez T. Respiratory physiotherapy can increase lower esophageal sphincter

- pressure in GERD patients. *Respir Med.* 2012;106(12):1794-1799.
doi:10.1016/j.rmed.2012.08.023.
82. Lee JS, Collard HR, Raghu G, et al. Does chronic microaspiration cause Idiopathic Pulmonary Fibrosis? *Am J Med.* 2010;123(4):304-311.
doi:10.1016/j.amjmed.2009.07.033.Does.