

## Nasopharyngeal pH and gastroesophageal reflux in children with chronic respiratory disease

### *pH nasofaríngeo e refluxo gastroesofágico em crianças com doença respiratória crônica*

José Cesar da Fonseca Junqueira<sup>1</sup>, Francisco José Penna<sup>2</sup>

#### Resumo

**Objetivos:** Este estudo de caso-controle teve o objetivo de avaliar o pH nasofaríngeo em crianças com pHmetria normal ou anormal em dois grupos de pacientes: 1) crianças com sintomas gastrintestinais; e 2) crianças com sintomas respiratórios.

**Métodos:** Entre fevereiro de 2004 e janeiro de 2005, todos os pacientes consecutivos encaminhados para pHmetria de 24 horas com suspeita de doença do refluxo gastroesofágico foram recrutados para participar de um estudo prospectivo. Os pacientes foram colocados em quatro grupos: sintomas gastrintestinais (GG) com pHmetria normal (A) ou anormal (B), sintomas respiratórios crônicos (GR) com pHmetria normal (C) ou anormal (D). O pH foi medido durante 5 minutos, antes do teste de 24 horas.

**Resultados:** Trinta e oito testes de pHmetria foram incluídos (20 no GR e 18 no GG). Resultados de pHmetria anormais foram observados em 11 pacientes do GG e em 12 do GR. As médias do pH nasofaríngeo foram 6,3273 e 5,6917, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). A média do pH nasofaríngeo nos 12 pacientes com pHmetria anormal no GR foi de 5,6917 e de 6,5000 nos oito pacientes remanescentes com resultados normais ( $p = 0,0006$ ). A análise do GR através de uma curva ROC mostrou um pH de 5,8 como ponto de corte (sensibilidade de 91,7% e especificidade de 87,5%). A área sob a curva ROC foi de 0,870.

**Conclusões:** o pH nasofaríngeo é significativamente menor entre os pacientes do GR com pHmetria anormal. Um pH nasofaríngeo de 5,8 apresenta boa sensibilidade e especificidade e pode ser usado como teste de triagem para indicar a realização de pHmetria convencional de 24 horas em pacientes com doenças respiratórias crônicas.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):225-232: Refluxo gastroesofágico/complicações/diagnóstico, criança, estudos de avaliação, nasofaringe, monitoramento do pH esofágico.*

#### Abstract

**Objectives:** The aim of this case-control study was to evaluate the nasopharyngeal pH (NasopH) in children with normal or abnormal pH-metry in two groups of patients: 1) children presenting gastroenterological symptoms; and 2) children with chronic respiratory symptoms.

**Methods:** From February 2004 to January 2005, all consecutive patients referred for 24-hour pH-metry and in whom gastroesophageal reflux disease was suspected were enrolled in a prospective study. They were assigned to four groups: gastroenterological symptoms with normal (A) or abnormal (B) pH-metries (GG), and chronic respiratory symptoms with normal (C) or abnormal (D) pH-metries (RG). NasopH was measured for 5 minutes, before the 24-hour test was performed.

**Results:** Thirty-eight pH-metry tests were included (20 in the RG and 18 in the GG). Abnormal pH-metry results were observed in 11 patients in the GG and in 12 in the RG. NasopH means were 6.3273 and 5.6917, respectively ( $p < 0.0001$ ). Average nasopharyngeal pH was 5.6917 among the 12 RG patients with abnormal pH-metry results and 6.5000 among the remaining eight patients with normal test results ( $p = 0.0006$ ). Analysis of the RG with a receiver operating characteristic (ROC) curve showed pH of 5.8 as cutoff point (sensitivity of 91.7% and specificity of 87.5%). The area below the ROC curve was 0.870.

**Conclusions:** Nasopharyngeal pH is significantly lower among patients in the RG presenting abnormal pH-metry results. A 5.8 NasopH has good sensitivity and specificity and can be used as a screening test in patients with chronic respiratory diseases to select those for whom conventional 24-hour pH-metry is indicated.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):225-232: Gastroesophageal reflux/complications/diagnosis, child, evaluation studies, nasopharynx, esophageal pH monitoring.*

1. Doutor. Professor adjunto, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ. Serviço de Gastroenterologia Pediátrica, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Rio de Janeiro, RJ.
2. Doutor, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professor titular, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

Este artigo foi escrito com parte dos dados coletados para tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação (Nível Doutorado) da UFMG, Belo Horizonte, MG. Os dados foram coletados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ. O estudo foi aprovado pelo Departamento de Medicina Geral, Faculdade de Medicina e Cirurgia, e pelos comitês de ética do HUGG e da UFMG.

Artigo submetido em 17.07.06, aceito em 28.02.07.

**Como citar este artigo:** Junqueira JC, Penna FJ. Nasopharyngeal pH and gastroesophageal reflux in children with chronic respiratory disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):225-232.

doi 10.2223/JPED.1634

## Introdução

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é um problema freqüente na população pediátrica<sup>1</sup>. Presume-se que o refluxo gastroesofágico (RGE) seja um dos fatores desencadeantes do processo asmático. Sua prevalência entre pacientes com asma parece ser variável, com valores entre 25 e 75%<sup>2,3</sup>, mas é objeto muita controvérsia. Euler et al. detectaram 63% de RGE em um grupo de 30 crianças com idades entre 1 e 18 meses com doença pulmonar crônica recorrente<sup>4</sup>. Khoshoo et al.<sup>5</sup> observaram, em pacientes que estavam usando inibidores de bomba de próton há 1 ano, uma redução de pelo menos 50% do volume de medicamentos para asma. Holinger & Sanders relataram, em 72 crianças com tosse crônica de duração de mais de 1 mês e com radiografia de tórax normal, uma prevalência de 15% de RGE<sup>6</sup>. O RGE parece contribuir para a doença sinusal crônica em crianças<sup>7</sup> e pode se manifestar como um sintoma extra-esofágico, tal como a nasofaringite, ocasionando doença otológica<sup>8</sup>. Há necessidade de mais estudos para esclarecer o papel do refluxo nas doenças que acometem o trato respiratório.

Contencin et al., em 1989, relataram variação no pH nasofaríngeo em pacientes com RGE e rinofaringite. Em 1991, Contencin & Narcy<sup>8</sup> afirmaram que "Especialmente em crianças, o papel do refluxo gastroesofágico tem sido demonstrado em alguns casos de bronquite e laringite. Em adultos, a laringite associada ao RGE também tem sido mencionada". A pesquisa do pH nasofaríngeo em 31 crianças, 13 das quais tinham refluxo gastroesofágico, rinite e rinofaringite, e em 18 pacientes-controle com ou sem refluxo, mostrou que as quedas no pH foram mais acentuadas na maioria dos casos de RGE/rinite do que nos controles (com pH 6 como ponto de corte). Com base nesses resultados, os autores concluíram que a redução no pH estava diretamente relacionada aos episódios de refluxo ácido que acometem o trato respiratório superior, sendo responsáveis pela origem e manutenção da inflamação na mucosa do trato respiratório. Foi sugerida uma investigação mais detalhada a fim de confirmar essa hipótese.

Desde que esses estudos foram publicados, a relação entre pH nasofaríngeo e refluxo gastroesofágico tem recebido pouca atenção. Uma revisão sistemática da base de dados do PubMed, através das palavras-chave refluxo gastroesofágico e pH nasofaríngeo, resultou em apenas alguns relatos, que estabeleciam uma associação do pH nasofaríngeo com rinofaringite ou com outras doenças respiratórias<sup>7,9</sup>. James & Ewer descreveram uma relação entre pH orofaríngeo ácido e a presença ou ausência de refluxo gastroesofágico. Esse estudo com crianças prematuras com sintomas principais de ruminação e apnéia resistente à xantina, mas sem infecções, mostrou uma sensibilidade de 89%, uma especificidade de 80%, um valor preditivo positivo de 94%, e um valor predi-

tivo negativo de 67% para uma associação entre pH orofaríngeo ácido e refluxo gastroesofágico<sup>10</sup>.

Embora a pHmetria não seja um método altamente invasivo, não é possível realizá-la em todos os pacientes com sintomas respiratórios crônicos. A questão, portanto, é como selecionar aqueles pacientes em que a pHmetria de 24 horas deve ser realizada.

O objetivo do presente estudo observacional de caso-controle<sup>11</sup> foi determinar a relação entre o pH nasofaríngeo e a pHmetria de 24 horas convencional em pacientes com sintomas gastrintestinais e respiratórios crônicos e avaliar se o pH nasofaríngeo pode ser usado como teste de triagem para RGE em crianças com sintomas respiratórios.

## Métodos

### Pacientes

Foram incluídos no estudo todos os pacientes consecutivos, entre fevereiro de 2004 e janeiro de 2005, com idades entre 6 meses e 12 anos, encaminhados para realizar monitoramento de 24 horas do pH esofágico. Eles foram incluídos nos seguintes grupos: A) grupo gastrintestinal com pHmetria anormal; B) grupo gastrintestinal com pHmetria normal; C) grupo respiratório com pHmetria anormal; e D) grupo respiratório com pHmetria normal. Pacientes com ambos os sintomas (respiratórios e gastrintestinais) foram incluídos no grupo respiratório. Os grupos A, B e D foram utilizados como controles do grupo C.

### Critérios de inclusão

#### Grupo gastrintestinal (GG)

Pacientes com vômitos, dispepsia, hemorragia digestiva alta, dor abdominal crônica, disfagia, ou quaisquer outros sintomas gastrintestinais cujo diagnóstico precisasse ser feito através do monitoramento de 24 horas do pH esofágico.

#### Grupo respiratório (GR)

Otite, sinusite, laringite, epigloteite e estridor recorrente: três ou mais episódios nos últimos 6 meses e alterações das cordas vocais; com encaminhamento via especialista (otorrinolaringologista)<sup>12</sup>.

Asma persistente leve ou grave e pneumonias recorrentes: três ou mais episódios nos últimos 6 meses; pneumonias diagnosticadas radiologicamente; com encaminhamento via especialista (pneumologista pediátrico).

### Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes em uso de qualquer broncodilatador oral ou inalatório, corticosteróides orais, nasais ou inalatórios ou antibióticos no momento da pHmetria esofágica. Pacientes em uso de quaisquer dessas drogas interromperam o tratamento 1 semana antes do teste. Outros critérios de exclusão foram: comprometimento neurológico de qualquer etiologia, qualquer patologia congênita do esôfago, es-

tômago ou intestino, cirurgia do esôfago ou do estômago e qualquer condição em que o monitoramento do pH esofágico não pôde ser realizado por pelo menos 18 horas.

### **Monitoramento do pH**

Tratamentos com bloqueadores H<sub>2</sub>, inibidores de bomba de prótons, pró-cinéticos e antiácidos foram interrompidos 8 dias antes da pHmetria de 24 horas. Foi necessário um jejum de 6 horas antes do teste. A pHmetria intraesofágica de 24 horas foi realizada com sonda com eletrodo de antimônio. Esse eletrodo estava conectado a um coletor de dados (data logger) digital (SMP2128, Sigma Instruments®, Belo Horizonte, Brasil). A sonda foi calibrada em pH 7,0 e pH 1,0, antes do procedimento, através de soluções tamponadas adequadas. Ao término do estudo, os traços de pHmetria foram analisados pelo software Esograph 3.0 (Sigma Instruments®, Belo Horizonte, Brasil). A sonda foi inserida através da narina direita e a posição foi avaliada através da fórmula de Strobel<sup>13</sup>. No caso de má inserção, a sonda foi reposicionada e a posição confirmada por fluoroscopia. Durante o período de estudo de 24 horas, os pais dos pacientes mantiveram um diário detalhado de suas atividades, ingestão alimentar, sintomas, períodos de vigília e sono e postura. Para crianças acima de 1 ano de idade, a pHmetria esofágica foi considerada anormal quando o tempo de pH  $\leq 4,0$  era maior que 5% da duração do estudo de pHmetria<sup>14</sup> e maior que 10% para crianças menores que 1 ano<sup>15</sup>. Antes do início da gravação dos dados, o pH nasofaríngeo foi medido a cada 5 minutos. A posição do eletrodo colocado na nasofaringe, foi determinada como sendo a distância entre a narina direita e um quarto do comprimento da sonda, de acordo com a fórmula de Strobel<sup>13</sup>. O pH nasofaríngeo foi considerado como a média das cinco mensurações.

### **Análise estatística**

Os dados são apresentados através de estatística descritiva. Os cálculos estatísticos foram feitos com o software MedCalc®, versão 9.1.0.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica). Os resultados foram considerados significativos se  $p < 0,05$  de acordo com o teste bicaudal não-pareado de Student para comparação entre os grupos. O tamanho da amostra foi calculado retrospectivamente levando-se em consideração o nível de significância e poder do teste (pH nasofaríngeo), usando erro Tipo I – alfa de 0,05 e erro Tipo II – beta de 0,2 e a diferença entre os valores do pH nasofaríngeo e os desvios padrões encontrados quando os diferentes grupos analisados foram comparados<sup>16</sup>. Foram realizados cálculos através da curva curva ROC. O modelo compara sensibilidade *versus* 1-especificidade para cada valor possível do teste. A área sob a curva (ASC) mostra a habilidade do teste em distinguir entre doença e não-doença, com maior habilidade discriminatória à medida que a área aumenta<sup>17</sup>.

### **Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelos comitês de ética das instituições envolvidas no projeto (Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e Universidade Federal de Minas Gerais). Consentimento informado foi obtido dos pais ou responsáveis legais de todos os participantes e uma autorização foi obtida antes da medida do pH nasofaríngeo e do monitoramento esofágico de 24 horas.

### **Resultados**

Trinta e oito dentre 54 testes de pHmetria foram incluídos no estudo. Vinte no GR e 18 no GG. A média de idade foi de 59,05 meses (variação de 14 a 116 meses). Vinte meninas e 18 meninos. Dezesesseis pacientes foram excluídos: três com comprometimento neurológico, dois devido à cirurgia prévia de esôfago, cinco com duração do monitoramento esofágico menor que 18 horas, um em uso de corticosteróides nasais no dia da pHmetria, dois com idade superior a 12 anos e três com menos de 6 meses de idade.

Os sintomas mais prevalentes no grupo estudado foram vômitos, asma e dor abdominal. A dor abdominal, isolada ou associada a vômito, foi o sintoma mais relatado por pacientes do GG, enquanto que no GR, os pacientes relataram com maior frequência a asma, isolada ou associada à sinusite crônica e/ou vômito e dor abdominal.

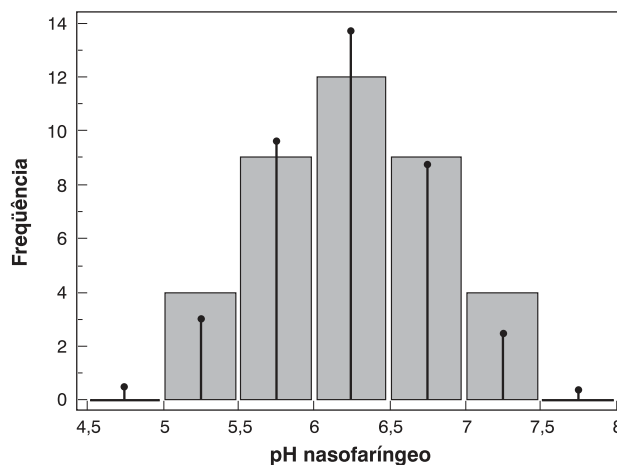
Considerando todos os indivíduos (GG + GR), o pH nasofaríngeo teve uma distribuição normal com média de 6,2211 (IC95% 6,0453-6,3968) e mediana de 6,2000 (IC95% 5,8000-6,5000) com variância de 0,2860 e desvio padrão de 0,5348 (Figura 1). No GR, o pH nasofaríngeo médio (6,0150) foi significativamente menor ( $p = 0,00103$ ) que no GG (6,4500). Foram observados resultados anormais de pHmetria em 11 pacientes do GG e em 12 do GR, com um pH nasofaríngeo médio de 6,3273 e 5,6917, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Quando comparado, o pH nasofaríngeo (GG = 6,6429 *versus* GR = 6,5000,  $p = 0,5826$ ), não foram observadas diferenças estatísticas significativas. No GR, o pH nasofaríngeo médio foi bem diferente quando se considerou pacientes com pHmetria normal ou anormal, com valores médios de pH de 5,6917 e 6,5000, respectivamente ( $p = 0,0006$ ). Finalmente, no GG, o pH nasofaríngeo médio foi de 6,3273 para os 11 pacientes com pHmetria anormal e de 6,6429 para os sete pacientes com pHmetria normal sem nenhuma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,0764$ ). Na falta de dados da literatura no momento em que este estudo foi iniciado, não estimamos o tamanho amostral. Um cálculo retrospectivo do tamanho amostral com a comparação dos valores médios de pH nasofaríngeo (poder de 80% com erro do tipo II de 20% e erro do tipo I de 5%) confirmou que o tamanho da amostra foi adequado para a comparação dos GG e GR com pHmetrias e valores nasofaríngeos anormais encontrados no GR com pHmetrias anormais e normais (Tabela 1 e Figura 2).

As curvas ROC para os resultados dos 20 pacientes do GR foram analisadas e mostraram o pH 5,8 como sendo o melhor ponto de corte, com sensibilidade de 92,7 e especificidade de 87,5. Os intervalos de confiança de 95% para o pH nasofaríngeo de 5,8 foram 61,5-98,6 em termos de sensibilidade e 47,4-97,9 em termos de especificidade. A ASC correspondeu a 0,848. As razões de verossimilhança positiva (+RV) e negativa (-RV) foram de 7,33 e 0,10, respectivamente (Tabela 2).

### Discussão

Pacientes com sintomas respiratórios e pHmetrias anormais apresentam uma "nasofaringe mais ácida" que os pacientes do grupo controle.

A asma, como muitas outras doenças atópicas, é complexa e multifatorial. E a DRGE também o é. O RGE e as alergias ambientais são prevalentes entre os asmáticos e geralmente podem induzir um ao outro<sup>18</sup>. Parece existir uma relação entre o RGE e doença respiratória crônica. Nesse estudo, 16 testes de pHmetria foram realizados em pacientes

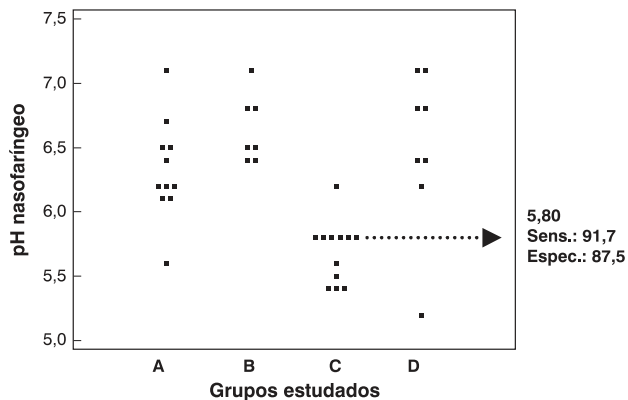


Percentis: 2,5 = 5,29; 10 = 5,43; 25 = 5,80; 75 = 6,50; 90 = 7,01; 97,5 = 7,10.

**Figura 1** - Distribuição do pH nasofaríngeo e percentis em todos os indivíduos estudados. Média de pH nasofaríngeo de 6,2211 (IC95% 6,0453-6,3968) e mediana de 6,2000 (IC95% 5,8000-6,5000) com uma variância de 0,2860 e desvio padrão de 0,5348

**Tabela 1** - Resumo dos resultados: pH nasofaríngeo médio em cada grupo com desvio padrão e teste *t* de Student (estatisticamente, o pH nasofaríngeo em crianças com sintomas respiratórios pode diferenciar resultados normais de anormais na pHmetria intraesofágica de 24 horas)

	Grupo gastrointestinal	Grupo respiratório	Diferença/Teste <i>t</i> de Student (p)	Tamanho amostral (erros $\alpha$ e $\beta$ ) $\alpha = 0,05$ , $\beta = 0,2$
Todos os pacientes, n	18	20		28
pH nasofaríngeo médio	6,4500 →	6,0150	→ 0,4350	
Desvio padrão	±0,3698	±0,5833	p = 0,0103	
pHmetria anormal, n	11	12		4
pH nasofaríngeo médio	6,3273 →	5,6917	→ 0,6356	
Desvio padrão	±0,3849	±0,2392	p = 0,0001	
	↓	↓		
pHmetria normal, n	7	8		175
pH nasofaríngeo médio	6,6429 →	6,5000	→ 0,1429	
Desvio padrão	±0,2637	±0,6211	p = 0,5826	
	↓	↓		
Diferença	0,3156	0,8083		
Teste <i>t</i> de Student (p)	p = 0,0764	p = 0,0006		
Tamanho amostral (erros $\alpha$ e $\beta$ ), $\alpha = 0,5$ , $\beta = 0,2$	13	5		



**Figura 2** - Resultados de pH nasofaríngeo: A) grupo gastrointestinal com pHmetria anormal; B) grupo gastrointestinal com pHmetria normal; C) grupo respiratório com pHmetria anormal; e D) grupo respiratório com pHmetria normal. A linha horizontal representa o melhor ponto de corte do pH nasofaríngeo (5,8), que diferencia a pHmetria normal da anormal no grupo respiratório

com asma persistente leve ou grave, isolada ou associada a outros sintomas respiratórios. Dez desses testes apresentaram resultados anormais, com uma prevalência de 62,5%. Apesar de alguns relatos controversos, os dados da literatura corroboram essa associação<sup>19-22</sup>. A associação entre DRGE e

asma parece envolver um componente neurológico, citocinas, células inflamatórias e, em alguns pacientes, aspiração do conteúdo estomacal regurgitado. Crianças com DRGE e doença pulmonar podem apresentar obstrução pulmonar, hipoventilação e maior reação respiratória, mas não há nenhuma restrição no volume pulmonar<sup>23</sup>. Não está claro se o pH ácido se deve ao refluxo do conteúdo estomacal para a nasofaringe, ou se o próprio refluxo estimula uma reação inflamatória nas mucosas através de receptores esofágicos. Essa questão precisa ser melhor investigada, com análise contínua e simultânea do pH da nasofaringe e do esôfago proximal e distal, acompanhada de biópsias do esôfago e do trato respiratório superior. O tratamento de DRGE em asmáticos melhora os sintomas da asma, mas exerce muito pouco efeito na função pulmonar<sup>24</sup>. A elucidação da relação entre essas duas patologias pode ter conseqüências importantes no estabelecimento de um tratamento adequado para esses pacientes.

No que diz respeito a doenças otorrinolaringológicas, diferentes estudos mostraram associações entre a DRGE e rouquidão, laringite, rinite crônica, sinusite, sensação de *globus* faríngeo, laringomalácia, estridor, estenose subglótica, otalgia, granulomas das cordas vocais e disfagia orofaríngea. Todavia, os mecanismos responsáveis por essas relações ainda

**Tabela 2** - Sensibilidade, especificidade e razões de verossimilhança positiva (RV+) e negativa (RV-) dos vários valores de pH nasofaríngeo

pH nasofaríngeo	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	RV+	RV-
< 5,2	(0,0-26,6)	100,0 (62,9-100,0)		1,00
≤ 5,2	(0,0-26,6)	87,5 (47,4-97,9)	0,00	1,14
≤ 5,4	25,0 (5,8-57,2)	87,5 (47,4-97,9)	2,00	0,86
≤ 5,5	33,3 (10,1-65,1)	87,5 (47,4-97,9)	2,67	0,76
≤ 5,6	41,7 (15,3-72,2)	87,5 (47,4-97,9)	3,33	0,67
≤ 5,8*	91,7 (61,5-98,6)	87,5 (47,4-97,9)	7,33	0,10
≤ 6,2	100,0 (73,4-100,0)	75,0 (35,0-96,1)	4,00	0,00
≤ 6,4	100,0 (73,4-100,0)	50,0 (16,0-84,0)	2,00	0,00
≤ 6,8	100,0 (73,4-100,0)	25,0 (3,9-65,0)	1,33	0,00
≤ 7,1	100,0 (73,4-100,0)	0,0 (0,0-37,1)	1,00	

IC95% = intervalo de confiança de 95%; RV+ = razão de verossimilhança positiva; RV- = razão verossimilhança negativa.  
 \* Melhor ponto de corte para o pH nasofaríngeo.

são desconhecidos<sup>7,25</sup>. No presente estudo, duas crianças apresentaram granulomas das cordas vocais. Em um caso o granuloma desapareceu, enquanto que no outro ele persistiu após 12 semanas de tratamento com inibidores de bomba de próton (IBP).

Relatos recentes da literatura apresentam possíveis respostas a essas questões. Em um estudo recente, em que o pH do condensado respiratório foi avaliado em crianças, valores menores foram observados em pacientes com doenças respiratórias (fibrose cística e asma) que nos controles saudáveis<sup>26</sup>. Um outro estudo relatou que os níveis de pH e de cloreto no ar exalado foram menores em pacientes com sintomas respiratórios e tosse crônica de diferentes etiologias, com ou sem refluxo, que em indivíduos saudáveis do grupo controle<sup>27</sup>, sugerindo que o pH ácido resulta dos processos inflamatórios que acometem o trato respiratório. Recentemente, foi sugerida a existência de atividade de bomba de prótons com papel funcional no tecido laríngeo normal e/ou patológico<sup>28</sup>. Ainda é preciso mais pesquisas para se chegar a uma conclusão sobre esses processos. Será que alguns pacientes com sintomas respiratórios produzem "ácidos" na laringe, quando estimulados de forma adequada, resultando no refluxo? Andréa & Tasker, em 2002, mostraram a presença e atividade de pepsina/pepsinogênio na secreção de ouvido de pacientes com otite média com efusão<sup>29</sup>. Contudo, a relação entre otite e DRGE ainda é muito controversa<sup>30</sup>. Também é evidente que a acidificação do esôfago terminal deve induzir a produção de algum tipo de mediador capaz de atingir tecidos mais distantes. Isso pode ser observado, por exemplo, na tríade de Herbst, cujos sintomas incluem baqueteamento digital. Quando a esofagite é tratada com inibidores da secreção de ácido, ambos os sintomas são resolvidos<sup>31-33</sup>. Outros problemas articulares associados à DRGE foram relatados, mostrando remissão após a supressão do ácido<sup>34</sup>. Os resultados desse estudo, com sensibilidade de 91,7% e especificidade de 87,5%, são semelhantes àqueles descritos por James & Ewer (sensibilidade de 89% e especificidade de 80%)<sup>10</sup>. A análise da curva ROC, revelou que 5,8 foi o melhor ponto de corte para o pH nasofaríngeo. O pH nasofaríngeo de 6,2 teve uma sensibilidade de 100%, mas uma especificidade mais baixa (75%) e VR+ e VR- muito baixas. A ASC de 0,870 significa que em 87% dos casos um indivíduo aleatoriamente escolhido do grupo positivo tem um pH nasofaríngeo menor que o de um indivíduo do grupo negativo, também escolhido aleatoriamente. Se os valores de pH nasofaríngeo não permitiram diferenciar a pHmetria anormal da normal, a ASC tenderia para 0,5, correspondendo à linha diagonal observada na curva ROC. O pH nasofaríngeo pode então ser considerado um bom teste para indicar a presença de pHmetria anormal em pacientes com doenças respiratórias crônicas, já que a área sob a curva ROC encontra-se dentro do intervalo 0,80-0,90. A variação do IC95% entre 0,645 e 0,974 significa

que o teste (pH nasofaríngeo) permite diferenciar os dois grupos (pHmetria anormal e normal) uma vez que o valor 0,5 não está incluído nos resultados. As razões de verossimilhança positiva e negativa (VR+ e VR-) de 7,33 e 0,10, respectivamente, foram observadas no presente estudo em um ponto de corte de 5,8, mostrando uma probabilidade moderada de um pH nasofaríngeo de 5,8 ser encontrado em um paciente com resultados alterados na pHmetria de 24 horas, comparativamente à probabilidade de que os mesmos valores sejam encontrados em um paciente com resultados normais na pHmetria.

Apesar de os pacientes neste estudo apresentarem queixas respiratórias diferentes (asma, rinite, otite e laringite), os dados confirmam os dois estudos realizados por Contencin et al. No primeiro desses estudos, publicado em 1989, um grupo controle de crianças sem rinofaringite e RGE tiveram um pH nasofaríngeo mais estável (6,7 a 7,4) enquanto que o grupo com RGE e obstrução da mucosa nasal e faríngea apresentou uma variação maior no pH rinofaríngeo. No outro estudo, publicado em 1991<sup>8</sup>, as quedas no pH foram mais acentuadas na maioria dos pacientes com RGE/rinite, onde as reduções no pH rinofaríngeo foram consideradas mais freqüentes e mais duradouras nas crianças com rinofaringite crônica e refluxo gastroesofágico do que nos dois grupos controle sem rinofaringite e com ou sem RGE. Entretanto, a técnica utilizada não nos permite, como no caso de Contencin, avaliar a verdadeira origem desses valores de pH.

O estudo sugere que os pacientes com resultados alterados nas mensurações do pH esofágico possuem um ambiente mais ácido em seu trato respiratório superior, que poderia ser explicado através de dois diferentes mecanismos: o conteúdo gástrico que atinge a nasofaringe ou a existência de um ambiente mais ácido *per se* que interfere na motilidade esofágica com refluxo. É possível que novas tecnologias sejam necessárias para responder a essas questões.

Finalmente, devemos considerar alguns pontos acerca da metodologia usada neste estudo. O número de pacientes que podem ser analisados nos estudos caso-controle geralmente é limitado pela raridade da doença ou pela intervenção que está sendo investigada. Nessa circunstância, pode-se aumentar a confiabilidade estatística se tivermos mais de um controle por caso. Neste estudo, os casos e controles foram originários da mesma população com risco de RGE, mas não foi possível obter um número adequado para o grupo controle a fim de dar maior credibilidade aos resultados. Apesar do tamanho do grupo controle e do possível viés devido à seleção de casos e controles (grande amplitude etária, diferentes horários de alimentação e diferentes horários do início da coleta de dados), as análises baseadas numa única mensuração de 5 minutos do pH nasofaríngeo abrem caminho para estudos mais aprofundados sobre o tema. Talvez sejam necessários estudos mais abrangentes e detalhados para fornecer maior

poder estatístico a essas questões e confirmar esses resultados. Uma sugestão seria utilizar sondas com múltiplos sensores com monitoramento de 24 horas contínuo e simultâneo do pH nasofaríngeo e do pH do esôfago inferior e superior. Podemos concluir que a avaliação do pH nasofaríngeo é capaz de diferenciar pacientes com RGE e doença respiratória recorrente daqueles com doença respiratória recorrente sem RGE.

### Referências

- Costa AJ, Silva GA, Gouveia PA, Pereira Filho EM. [Prevalência de refluxo gastroesofágico patológico em lactentes regurgitadores](#). J Pediatr (Rio J). 2004;80:291-5.
- Mogica Martinez MD, Paredes Cruz E, Tenorio Pastrana MA, Rodriguez Castellon J, Molina Ortiz C, del Rosario Canseco Raymundo M, et al. [\[Prevalence of hiatal hernia and chronic esophagitis in adult asthmatic patients\]](#). Rev Alerg Mex. 2001;48:145-50.
- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. [Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition](#). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32 Suppl 2:S1-31.
- Euler AR, Byrne WJ, Ament ME, Fonkalsrud EW, Strobel CT, Siegel SC, et al. [Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux](#). Pediatrics. 1979;63:47-51.
- Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr, Landry L, Nelson C. [Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma](#). Chest. 2003;123:1008-13.
- Holinger LD, Sanders AD. [Chronic cough in infants and children: an update](#). Laryngoscope. 1991;101(6 Pt 1):596-605.
- Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. [Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis](#). Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126:831-6.
- Contencin P, Viala P, Mashako L, Lachiver X, Maherzi A, Francois M, et al. [Measurement of pH of the rhinopharynx in children with gastroesophageal reflux](#). Presse Med. 1989;18:13-6.
- Conley SF, Werlin SL, Beste DJ. [Proximal pH-metry for diagnosis of upper airway complications of gastroesophageal reflux](#). J Otolaryngol. 1995;24:295-8.
- James ME, Ewer AK. [Acid oro-pharyngeal secretions can predict gastro-oesophageal reflux in preterm infants](#). Eur J Pediatr. 1999;158:371-4.
- Walliser H, Christoph B, Preisler B, Uschmann K, Rose W. [\[Comparative studies on premedication and general anesthesia for endoscopies of the upper airways\]](#). Z Erkr Atmungsorgane. 1986;166:148-58.
- Issing WJ, Gross M, Tauber S. [\[Manifestations of gastroesophageal reflux in the otorhinolaryngology tract\]](#). Laryngorhinootologie. 2001;80:464-9.
- Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. [Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry](#). J Pediatr. 1979;94:81-4.
- Carroccio A, Cavataio F, Acierno E, Montalto G, Lorello D, Tumminello M, et al. [Use of 24-hour oesophageal pH-metry for the detection of gastro-oesophageal reflux in infants: what is the ideal score and the optimal threshold? A receiver-operating-characteristic analysis](#). Ital J Gastroenterol Hepatol. 1997;29:297-302.
- Bagucka B, Badriul H, Vandemaele K, Troch E, Vandenplas Y. [Normal ranges of continuous pH monitoring in the proximal esophagus](#). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31:244-7.
- Pathak DS, Meinhold JM, Fisher DJ. [Research design: sampling techniques](#). Am J Hosp Pharm. 1980;37:998-1005.
- Reiser B. [Measuring the effectiveness of diagnostic markers in the presence of measurement error through the use of ROC curves](#). Stat Med. 2000;19:2115-29.
- McDowell KM. [Pathophysiology of asthma](#). Respir Care Clin N Am. 2000;6:15-26.
- Jain A, Patwari AK, Bajaj P, Kashyap R, Anand VK. [Association of gastroesophageal reflux disease in young children with persistent respiratory symptoms](#). J Trop Pediatr. 2002;48:39-42.
- Harding SM. [Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger](#). Immunol Allergy Clin North Am. 2005;25:131-48.
- Everett CF, Kastelik JA, Mulrennan SA, Morice AH. [Predictors of therapy resistant asthma](#). Thorax. 2004;59:270-1; author reply 270-1.
- Duffey P. [Atypical manifestations of gastroesophageal reflux](#). J R Soc Med. 2004;97:99.
- Allen JL, Wohl ME. [Pulmonary function in older children and young adults with gastroesophageal reflux](#). Clin Pediatr (Phila). 1986;25:541-6.
- Pascale JA, Mims LC, Greenberg MG, Alexander JB. [Gastric response in low birth weight infants fed various formulas](#). Biol Neonate. 1978;34:150-4.
- Orenstein SR. [An overview of reflux-associated disorders in infants: apnea, laryngospasm, and aspiration](#). Am J Med. 2001;111 Suppl 8A:60S-3S.
- Carpagnano GE, Barnes PJ, Francis J, Wilson N, Bush A, Kharitonov SA. [Breath condensate pH in children with cystic fibrosis and asthma: a new noninvasive marker of airway inflammation?](#) Chest. 2004;125:2005-10.
- Niimi A, Nguyen LT, Usmani O, Mann B, Chung KF. [Reduced pH and chloride levels in exhaled breath condensate of patients with chronic cough](#). Thorax. 2004;59:608-12.
- van den Abbeele T, Couloigner V, Faure C, Narcy P. [The role of 24 h pH-recording in pediatric otolaryngologic gastro-esophageal reflux disease](#). Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003;67 Suppl 1:S95-100.
- Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, P Birchall J, Pearson JP. [Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children?](#) Laryngoscope. 2002;112:1930-4.
- Karkos PD, Assimakopoulos D, Issing WJ. [Pediatric middle ear infections and gastroesophageal reflux](#). Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004;68:1489-92.
- Sacher P, Stauffer UG. [The Herbst triad: report of two cases](#). J Pediatr Surg. 1990;25:1238-9.
- Calçado AC, Percoppe S, Gracia J, Junqueira JC. [Herbst's triad: report of a case](#). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39:S421-2.

33. Herbst JJ, Johnson DG, Oliveros MA. [Gastroesophageal reflux with protein-losing enteropathy and finger clubbing](#). Am J Dis Child. 1976;130:1256-8.
34. Greenwald M, Couper R, Laxer R, Durie P, Silverman E. [Gastroesophageal reflux and esophagitis-associated hypertrophic osteoarthropathy](#). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996;23:178-81.

Correspondência:

José Cesar da Fonseca Junqueira  
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira  
Av. Brigadeiro Trompowski, s/nº  
CEP 22260-090 – Rio de Janeiro, RJ – Brazil  
Tel.: +55 (21) 2590-4891  
Fax: +55 (21) 2590-4891  
E-mail: cjunqueira@superig.com.br