

Gastroesophageal reflux and asthma in childhood: a study on their relationship using esophageal PH monitoring

Refluxo gastroesofágico e asma na infância: um estudo de sua relação através de monitoramento do pH esofágico

Beatriz C. Teixeira¹, Rocksane C. Norton², Francisco J. Penna³, Paulo A. Camargos³,
Laura M. L. B. F. Lasmar², Antonio V. Macedo⁴

Resumo

Objetivos: Este trabalho tem como objetivo verificar a prevalência do refluxo gastroesofágico em crianças com asma e avaliar se o índice de refluxo tem uma boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico.

Métodos: Foram estudadas 69 crianças de 1 a 5 anos, com asma, através do exame de pHmetria de 24 horas.

Resultados: A idade das crianças variou de 12,4 a 63,1 meses, com uma média de 30,79, sendo que 62,3% eram do sexo masculino. O refluxo gastroesofágico foi observado em 68,1% das crianças. Quando separados os pacientes em duas categorias (asma moderada e grave), a associação foi de 58,5 e 82,1%, respectivamente. O refluxo gastroesofágico oculto ocorreu em 31,8% dos casos. O índice de refluxo mostrou uma sensibilidade de 89,4%, especificidade de 95,5%, valor preditivo positivo de 97,7% e valor preditivo negativo de 80,8%.

Conclusões: Os resultados obtidos neste estudo indicam uma elevada associação entre o refluxo gastroesofágico e a asma e sugerem que o índice de refluxo, como parâmetro único, tem uma boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(6):535-540: Asma, refluxo gastroesofágico, criança, pHmetria.

Introdução

O refluxo gastroesofágico (REG) pode se manifestar unicamente através de sintomas respiratórios (REG oculto), como tosse crônica¹, pneumonia por aspiração, asma, espasmo laríngeo, apnéia, estridor laríngeo, displasia pulmonar e crises cianóticas². Sibilância ou tosse noturna, com resposta inadequada ao tratamento médico para asma, histórico

Abstract

Objectives: This study aims at verifying the prevalence of gastroesophageal reflux in asthmatic children, and at determining the sensitivity and specificity of the reflux index for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease.

Methods: Sixty-nine children, aged 1-5 years, with asthma, were studied by 24-hour pH monitoring. The patients were randomly selected.

Results: Ages varied from 12.4 to 63.1 months, mean age = 30.79 months, and 62.3% were males. Gastroesophageal reflux was observed in 68.1% of the children. The patients were divided into two groups, moderate and severe asthma, and gastroesophageal reflux was diagnosed in 58.5 and 82.1% of the cases, respectively. Occult gastroesophageal reflux occurred in 31.8% of the cases. The reflux index showed a sensitivity of 89.4%, specificity of 95.5%, positive predictive value of 97.7% and negative predictive value of 80.8%.

Conclusions: The results of this study indicate a relationship between gastroesophageal reflux and asthma, and suggest that the reflux index as a single parameter of pH monitoring has good sensitivity and specificity for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(6):535-540: Asthma, gastroesophageal reflux, child, pH monitoring.

familiar negativo de atopia e início precoce de hiperreatividade brônquica caracterizam pacientes que devem ser investigados para REG. O chiado pode ser a única manifestação de refluxo em algumas crianças, o que indica REG oculto².

A asma é uma doença pulmonar inflamatória crônica primariamente caracterizada por obstrução das vias aéreas, que pode se resolver espontaneamente ou com tratamento³. A

1. Mestre. Departamento de Gastroenterologia Pediátrica e Departamento de Pneumologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Doutora. Departamento de Gastroenterologia Pediátrica e Departamento de Pneumologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
3. Doutor. Departamento de Gastroenterologia Pediátrica e Departamento de Pneumologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
4. Médico.

Fonte fornecedora de equipamento: Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais.

Este artigo é originado de uma tese de dissertação de mestrado.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Teixeira BC, Norton RC, Penna FJ, Camargos PA, Lasmar LM, Macedo AV. Gastroesophageal reflux and asthma in childhood: a study on their relationship using esophageal PH monitoring. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):535-540.

Artigo submetido em 31.01.07, aceito em 19.09.07.

doi:10.2223/JPED.1736

asma é uma condição complexa envolvendo fatores imunológicos, psicológicos, endocrinológicos, infecciosos e genéticos em níveis variados. A exposição a alérgenos ambientais é um dos fatores de risco mais importantes para o desencadeamento da asma em indivíduos com predisposição para a doença, sendo considerada fator causal³.

A relação entre REG e asma foi descrita pela primeira vez no século XIX, por William Osler: "os ataques podem ser causados por irritação direta da mucosa brônquica ou (...) também indiretamente, através de influências reflexas do estômago (...)"⁴. Sabe-se que o REG é mais frequentemente observado em pacientes asmáticos do que na população em geral⁵.

O REG pode causar doença respiratória crônica por meio de dois mecanismos: resposta vagal e aspiração traqueal de conteúdos gástricos⁶.

A acidificação esofágica distal leva à obstrução brônquica reativa através da inervação vagal sensível ao ácido presente no esôfago, e esse é o mecanismo principal pelo qual a sibilância é desencadeada em pacientes com REG^{7,8}. Na embriogênese do esôfago e árvore brônquica, há uma inervação comum às duas estruturas. Alguns trabalhos têm demonstrado que a instilação de ácido no esôfago distal desencadeia obstrução brônquica e que este mecanismo reflexo é abolido com atropina⁹. Pacientes com sintomas atópicos apresentam hiperreatividade vagal, levando à posterior obstrução brônquica reativa em razão da presença de ácido no esôfago distal.

A aspiração de conteúdos gástricos altera a resistência pulmonar e causa obstrução reativa das vias aéreas¹⁰.

Por outro lado, pacientes asmáticos apresentam pressão reduzida no esfíncter esofágico inferior (EEI) e demoram mais para realizar clareamento esofágico⁶. Episódios mais frequentes de refluxo são observados durante fisioterapia respiratória. A presença de deformidades torácicas também favorece o REG.

Mishra et al.¹¹ demonstraram que a exposição a alérgenos inalados induz o início de esofagite, que é determinada pela presença de eosinófilos no esôfago. O mesmo não foi observado quando a exposição a alérgenos ocorreu por meio de vias orais ou intragástricas. Portanto, poderia se concluir que a hipersensibilidade do esôfago ocorre simultaneamente com a inflamação pulmonar.

O monitoramento do pH registra a acidificação esofágica, por um longo período de tempo, enquanto o paciente realiza suas atividades diárias¹². Sintoma respiratório é uma das principais indicações de monitoramento do pH esofágico em crianças^{13,14}. A sensibilidade deste exame varia de 87 a 93,3%, e sua especificidade de 92,9 a 97%. Bauman et al.¹⁵ encontraram valor preditivo positivo de mais de 90%, e valor preditivo negativo de menos de 50%.

Este estudo tem como objetivos verificar a prevalência de REG em crianças asmáticas e determinar a relação entre prevalência de REG e gravidade de asma através de monitoramento do pH esofágico. Também pretende avaliar a

sensibilidade e especificidade do índice de refluxo como parâmetro único de monitoramento do pH esofágico para o diagnóstico de REG.

Métodos

Delineamento, contexto e casuística do estudo

Trata-se de um estudo transversal envolvendo crianças asmáticas atendidas no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais e no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica, Clínica Campos Salles da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, Brasil.

O monitoramento do pH esofágico foi realizado pelos pesquisadores em crianças que atenderam aos critérios de inclusão deste estudo. As crianças foram admitidas no hospital por 24 horas, em um leito específico para este exame, acompanhadas por um cuidador e mantidas sob supervisão médica e de enfermagem.

Crítérios de inclusão

Para participar do estudo, as crianças deveriam atender aos seguintes critérios:

- faixa etária - 1 a 5 anos completos;
- sintomas compatíveis com manifestações diárias de asma antes de iniciar tratamento preventivo;
- presença de sintomas de asma à noite, uma vez por semana ou com maior frequência;
- duas admissões ao hospital por sibilância nos últimos 6 meses, ou dois episódios mensais que melhoraram com broncodilatadores e/ou esteróides;
- uso de esteróides inalados para prevenção;
- histórico familiar positivo de atopia e/ou asma brônquica;
- raio X torácico com sinais sugestivos de asma (hiperinflação) e descartando outras doenças que mimetizam asma, como malformações cardiopulmonares, outras doenças pulmonares crônicas, etc.;
- diagnóstico realizado há mais de 6 meses.

Crítérios de exclusão

As crianças com exacerbação aguda de asma não foram submetidas a testes.

Aspectos estatísticos

Tamanho amostral e plano de amostragem.

Estima-se que, em média, 4.000 pacientes sejam atendidos por ano no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Minas Gerais e na Clínica Campos Salles; destes, as crianças asmáticas representam 75% dos casos. Aproximadamente 8% desses pacientes (240 crianças) atenderam aos critérios de inclusão mencionados acima. Considerando uma prevalência de REG de 50% em pacientes asmáticos e um erro α de 5%, calculou-se um tamanho amostral de 69 crianças para este estudo. Os pacientes foram selecionados aleatoriamente,

parte deles do Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais, e parte da Clínica Campos Salles. A seleção baseou-se em uma tabela aleatória produzida pelo programa Epi-Info, versão 6.04D.

Durante este estudo, foi necessário recrutar um novo grupo de pacientes devido a perdas: as crianças que não realizaram os exames aos quais foram encaminhadas e os pacientes cujos testes foram interrompidos por episódios agudos de sibilância ou remoção acidental da sonda de monitoramento do pH. Foi realizada uma nova seleção aleatória de 16 pacientes através do Epi-Info 6.04D, de acordo com os mesmos critérios de inclusão, e os pacientes foram encaminhados do Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais.

Testes estatísticos

A análise estatística consistiu do cálculo da prevalência de REG em toda a população estudada, considerando um intervalo de confiança (IC) de 95% e também, separadamente, em cada grupo com asma moderada ou grave. Foi realizada análise por meio do teste do qui-quadrado com correção de Yates para verificar se essa diferença era estatisticamente significativa ou não. As distribuições de frequência também foram calculadas para variáveis no protocolo.

Considerando o índice de DeMeester como parâmetro padrão-ouro para o diagnóstico de REG, foram calculadas sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo do índice de refluxo.

Protocolo de estudo

As crianças asmáticas foram selecionadas com base nos critérios de inclusão, sendo divididas em dois grupos: asma moderada e asma grave. Essa classificação baseou-se na frequência de sintomas noturnos:

- asma moderada: presença de sintomas noturnos de uma a três vezes por semana;
- asma grave: presença de sintomas noturnos mais de três vezes por semana.

Para o monitoramento do pH esofágico, foi utilizado o protocolo determinado pela ESPGAN¹⁶.

O escore de DeMeester foi utilizado para definir REG patológico¹⁷. Os seguintes itens foram considerados para o cálculo do índice de DeMeester: número de episódios de refluxo em 24 horas, número de episódios de refluxo maior de 5 minutos em 24 horas, duração do maior episódio de refluxo e índice de refluxo. A duração do maior episódio de refluxo é importante, pois este parâmetro está relacionado ao clareamento esofágico.

Um episódio de refluxo é definido quando o pH esofágico é reduzido abaixo de determinado ponto de corte (pH 4) por no mínimo 15 segundos, e termina quando o pH atinge um valor acima desse ponto de corte. Se o pH cair novamente

abaixo do ponto de corte dentro de 15 segundos, não é considerado um novo episódio, mas uma continuação do episódio anterior¹⁶.

O índice de refluxo é obtido dividindo o tempo total registrado durante o qual o pH esofágico persistiu abaixo de 4 pelo período total registrado (em minutos). O resultado é expresso como porcentagem do tempo decorrido com pH abaixo de 4. O índice de refluxo é considerado anormal se estiver acima de 5% em pacientes com mais de 1 ano de idade, ou acima de 10% naqueles com idade menor.

Alguns medicamentos foram interrompidos para realizar o monitoramento do pH: pró-cinéticos, 48 horas antes; anti-histamínicos, 72 horas antes; e inibidores da bomba de prótons, 1 semana antes. Os testes foram adiados em crianças com manifestações agudas de obstrução brônquica.

Os testes foram realizados pelos pesquisadores usando um tipo de equipamento para monitorar o pH esofágico: Flexilog, da Oakfield Instruments, modelo 2020. O monitoramento do pH esofágico foi realizado com eletrodos de antimônio de um ou dois canais, com um eletrodo externo de referência, e calibrado antes e após cada teste em soluções padronizadas.

O cálculo da posição correta da sonda de monitoramento do pH foi realizado através de dois métodos: primeiro, pela fórmula de Strobel e, a seguir, por raio X torácico (para verificar o posicionamento).

Foi aplicado um anestésico local em uma das narinas para introduzir a sonda. O teste foi então realizado após verificação de seu posicionamento correto.

O estado nutricional das crianças foi determinado pelos escores z de peso para altura e peso para idade.

Após explicação do teste oral e/ou por escrito, os cuidadores das crianças que participaram do estudo preencheram e assinaram um termo de consentimento informado. Este estudo foi aprovado pelo Departamento de Pediatria e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e pela direção da Clínica Campos Salles.

Resultados

Sessenta e nove testes de monitoramento do pH foram realizados nas crianças asmáticas selecionadas para o estudo. Dezoito crianças foram encaminhadas da Clínica Campos Salles, e o restante do Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais.

Houveram 16 perdas durante o estudo: seis crianças não realizaram o teste; duas foram excluídas por apresentarem sibilância durante o monitoramento do pH; e oito não concluíram o teste devido à remoção acidental da sonda.

Os principais aspectos das crianças estudadas estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais características da população estudada

Meninos	62,3%
Variação de idade	12,4 a 63,1 meses
Média de idade	30,79 meses
Desvio padrão	14,59 meses
Mediana	28,11 meses
Estado nutricional	2 crianças (2,9%) apresentaram desnutrição crônica grave
Asma moderada	41 crianças (59,4%)
Asma grave	28 crianças (40,6%)
Idade ao início dos sintomas respiratórios	1 a 30 meses
Mediana	4 meses

Quarenta e uma crianças (59,4%) tinham asma moderada, e 28 (40,6%) tinham asma grave.

O REG foi observado em 47 das crianças asmáticas por monitoramento do pH (68,1%; IC95% 55,1-79,1). Quando os pacientes foram distribuídos em duas categorias – asma moderada e asma grave –, o REG foi diagnosticado em 24 (58,5%) e em 23 (82,1%) crianças, respectivamente. Essa diferença não foi estatisticamente significativa de acordo com

análise por meio do teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p = 0,071$).

Não houve sintomas respiratórios durante o monitoramento do pH.

Os sintomas de REG foram observados em 36 (52,2%) pacientes: vômitos (40%), regurgitações (30%), irritabilidade (14%), distúrbio do sono (12%), azia (5%), disfagia (5%), deficiência no crescimento (3%) e hematêmese (2%). Os sintomas de REG foram predominantes após as refeições em 20 (57%) crianças, na posição supina em 26 (72%) e associadas com pH < 4 em 24 (67%) crianças.

REG oculto (sem sintomas gastrointestinais ou histórico positivo) foi observado em 31,8% dos pacientes.

O índice de refluxo foi o parâmetro independente mais sensível de monitoramento do pH esofágico para o diagnóstico de REG nos pacientes estudados. Demonstrou sensibilidade de 89,4% (IC95% 76,1-99,6), especificidade de 95,5% (IC95% 75,1-99,8), valor preditivo positivo de 97,7% (IC95% 86,2-99,9) e valor preditivo negativo de 80,8% (IC95% 60,0-92,7%).

Discussão

De 1966 a 2000, 222 artigos sobre REG associado à asma brônquica foram publicados; destes, 44 eram estudos pediátricos iniciados a partir de 1971. Esses estudos têm mostrado prevalência de REG em crianças com asma brônquica variando de 50 a 75,5%, através do monitoramento do pH durante 24 horas (Tabela 2).

A prevalência de REG neste estudo foi semelhante àquela encontrada na literatura. Sheikh et al.²¹ estudaram REG em crianças pequenas (< 1 ano), nas quais a obstrução brônquica pode ocorrer devido a causas diferentes de asma brônquica. Gustafsson¹⁸ e Tucci¹⁹ estudaram populações pequenas. Em nenhum desses estudos as crianças foram submetidas a seleção randomizada ou a rígidos critérios de exclusão. Além disso, nos dois estudos elas foram submetidas a monitoramento do pH durante crise aguda de asma, o que

Tabela 2 - Relação entre REG e asma brônquica em crianças de acordo com monitoramento do pH durante 24 horas

Autor	% relação entre REG e asma	População estudada
Gustafsson ¹⁸	50%	42 crianças com idade entre 9-20 anos com asma moderada e grave
Tucci ¹⁹	75,5%	36 crianças com idade entre 18-178 meses com asma não controlada
Balson ²⁰	73,4%	79 crianças com idade entre 2-17 anos com asma
Sheikh ²¹	64%	84 crianças com idade média de 8,74 meses e sibilância diária

REG = refluxo gastroesofágico.

pode comprometer os resultados. Em nosso estudo, sintomas respiratórios agudos foram critérios de exclusão.

Episódios de sibilância ou tosse reduzem a competência do EEI e aumentam a pressão torácica negativa, permitindo, assim, que ocorra o refluxo⁷. O risco de REG é maior em pacientes que apresentam asma por períodos mais longos e naqueles fazendo uso de teofilinas. O uso de broncodilatadores reduz a pressão EEI⁵, resultando em REG.

Considerando a separação entre asma moderada e grave, REG foi observado em 58,5 e 82,1% das crianças, respectivamente. Essa diferença não foi estatisticamente significativa, mas sugere alguma relação entre REG e frequência de sintomas respiratórios noturnos.

O critério "frequência de sintomas noturnos de asma" foi utilizado para separar grupos, uma vez que há mais episódios de refluxo que levam a sintomas respiratórios à noite (em decúbito). Durante o sono, a pressão EEI diminui e os reflexos de tosse e salivação são reduzidos. Al-Assom et al. constataram que a probabilidade de ter REG em um paciente asmático é quase oito vezes maior se ele apresenta sintomas respiratórios noturnos⁷.

Os dados obtidos neste estudo confirmam a literatura, porque mais episódios de refluxo ocorreram quando os pacientes estavam deitados. Segundo Vandenplas & Hauser¹², a maioria dos episódios de refluxo ocorre durante o período pós-prandial, à noite e na posição supina.

Todas as crianças deste estudo apresentaram histórico familiar positivo para doenças atópicas. Pastorino et al.²² encontrou histórico familiar positivo de atopia em 61,6% das crianças asmáticas estudadas. O histórico familiar positivo de atopia é uma informação importante no diagnóstico clínico da asma, especialmente em crianças com sibilância nos primeiros 2 anos de vida.

Foram demonstrados sintomas de REG em 52,2% das crianças, e os mais comuns foram regurgitações e vômitos. Neste estudo, observou-se que 31,8% dos pacientes não apresentaram sintomas de REG, mas tiveram monitoramento do pH alterado. Gonzales et al.²³ demonstrou que 30% dos pacientes com refluxo e asma não apresentaram nenhum sintoma de REG. Sheik et al.²¹ mostrou que 44% dos pacientes asmáticos apresentaram REG oculto.

Eletrodos de vidro são mais precisos, mais caros e apresentam meia-vida maior do que eletrodos antimônios²⁴; no entanto, o tempo de resposta a alterações no pH é adequado em ambos eletrodos. É preferível utilizar uma referência interna, ao invés de externa, pois a diferença de potencial entre pele e mucosa induz um erro de unidade de pH de 0,3-0,6. Em estudos pediátricos, a referência externa é utilizada sem causar dano ao resultado dos testes¹⁶.

A sonda de monitoramento do pH pode ter mais do que um canal (eletrodo), inserido em pontos diferentes no esôfago. Arana et al.²⁵ concluíram que o monitoramento do pH com avaliação distal e proximal simultânea não é vantajoso

no diagnóstico de REG, nem mesmo em pacientes com sintomas respiratórios e na suspeita de microaspiração.

Johnson & DeMeester descreveram pela primeira vez os parâmetros de monitoramento do pH e estabeleceram um sistema de escore, produzindo o conhecido escore de DeMeester, utilizado para diagnosticar REG. Este índice apresenta algumas limitações, como valor de ponto de corte (pH 4). Pequenas variações de pH (0,2-0,4) acima de quatro não são detectadas como episódios de refluxo.

Neste estudo, o índice de refluxo foi o parâmetro independente mais sensível e específico para o diagnóstico de REG em crianças asmáticas.

A ESPGAN¹⁶ constatou que o índice de refluxo e o número de episódios de refluxo que duraram mais de 5 minutos são pouco afetados pelo equipamento. Entretanto, o número de episódios de refluxo e a duração do maior episódio parecem depender de fatores técnicos.

O índice de refluxo é o parâmetro isolado mais simples para diferenciar REG fisiológico de patológico, com sensibilidade de 94%²⁶. Vincent et al.²⁷ concluíram que o índice de refluxo é o parâmetro independente mais útil para diagnosticar REG em pacientes com sintomas respiratórios.

Os resultados obtidos nesse trabalho indicam uma relação entre REG e asma em crianças com idade entre 1-5 anos. Portanto, o monitoramento do pH esofágico é um importante método diagnóstico complementar em pacientes com asma de difícil controle.

O monitoramento do pH nasofaríngeo é outro método para determinar a relação entre REG e doença respiratória crônica²⁸.

Infelizmente, o monitoramento do pH somente identifica refluxo ácido. A bioimpedância pode ser um método complementar para diagnosticar REG^{29,30}. Mattioli et al.²⁹ observaram que, em crianças com sintomas respiratórios típicos e atípicos de REG, a incidência de refluxo detectada por bioimpedância esofágica foi duas vezes maior do que a incidência detectada por monitoramento do pH esofágico.

Com base nessas observações, mais estudos sobre o tratamento de REG nessas crianças são necessários para determinar se o controle de episódios de refluxo melhora os sintomas respiratórios de asma e vice-versa.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer à equipe do Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais e da Clínica Campos Salles por seu auxílio. Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais.

Referências

1. Kalach N, Gumpert L, Contencin P, Dupont C. [Dual-probe pH monitoring for the assessment of gastroesophageal reflux in the course of chronic hoarseness in children.](#) Turk J Pediatr. 2000; 42:186-91.

2. Vandeplass Y. [Asthma and gastroesophageal reflux](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:89-99.
3. National Heart, Lung and Blood Institute. Global initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; 1995.
4. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. [Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome](#). *Am J Med.* 1996;100:395-405.
5. Sontag SJ. [Gastroesophageal reflux disease and asthma](#). *J Clin Gastroenterol.* 2000;30(3 Suppl):S9-30.
6. Astarita C, Gargano D, Cutajar M, Napolitano A, Manguso F, Abbate GF. [Gastroesophageal reflux disease and asthma: an intriguing dilemma](#). *Allergy.* 2000;55 Suppl 61:52-5.
7. Al-Asoom LI, Al-Rubaish A, Al-Quorain AA, Qutub H, El-Munshid HA. [The association of gastroesophageal reflux with bronchial asthma. Can asthma also trigger reflux?](#) *Hepatogastroenterology.* 2006;53:64-72.
8. Kauer WK, Stein HJ, Mobius C, Siewert JR. [Assessment of respiratory symptoms with dual Ph monitoring in patients with gastro-esophageal reflux disease](#). *Br J Surg.* 2004;91:867-71.
9. Chakrabarti S, Singh K, Singh V, Nain CK, Jindal SK. [Airway response to acid instillation in esophagus in bronchial asthma](#). *Indian J Gastroenterol.* 1995;14:44-7.
10. Sacco O, Fregonese B, Silvestri M, Sabatini F, Mattioli G, Rossi GA. [Bronchoalveolar lavage and esophageal pH monitoring data in children with "difficult to treat" respiratory symptoms](#). *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:313-9.
11. Mishra A, Hogan SP, Brant EB, Rothenberg ME. [An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis](#). *J Clin Invest.* 2001;107:83-90.
12. Vandeplass Y, Hauser B. [Gastro-oesophageal reflux, sleep pattern, apparent life threatening event and sudden infant death. The point of view of a gastro-enterologist](#). *Eur J Pediatr.* 2000;159:726-9.
13. Goldani HAS, Silveira TR, Rocha R, Celia L, Dalle Molle L, Barros SGS. [Predomínio de manifestações respiratórias na indicação de pHmetria esofágica prolongada em crianças](#). *Arq Gastroenterol.* 2005;42:173-7.
14. Saint-Maurice D, Michaud L, Guimber D, Thumerelle C, Deschildre A, Turck D, et al. [\[Esophageal pH-metry in children with recurrent respiratory events: diagnosis value of a day time esophageal pH monitoring\]](#). *Arch Pediatr.* 2002;9:1236-40.
15. Bauman NM, Bishop WP, Sandler AD, Smith RJ. [Value of pH probe testing in pediatric patients with extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: a retrospective review](#). *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2000;184:18-24.
16. [A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. Working Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14:467-71.
17. Johnson LF, Demeester TR. [Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of the distal esophagus](#). *Am J Gastroenterol.* 1974;62:325-32.
18. Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. [Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal oesophagus](#). *Arch Dis Child.* 1990;65:1255-8.
19. Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vierucci A. [Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17:265-70.
20. Balson BM, Kravitz EK, McGeedy EJ. [Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma](#). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81:159-64.
21. Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. [Gastroesophageal reflux in infants with wheezing](#). *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:181-6.
22. Pastorino AC, Accioli AP, Lanzellotti R, Camargo MC, Jacob CM, Grumach AS. [Asma: aspectos clínicos-epidemiológicos de 237 pacientes de um ambulatório pediátrico especializado](#). *J Pediatr (Rio J).* 1998;74:49-58.
23. Soria Gonzales JE, Gomez Vera J, Cruz Parada MC, Flores Sandoval G, Orea Solano M. [\[Asthma and gastroesophageal reflux. Diagnostic correlation between gammagraphy endoscopy\]](#). *Rev Alerg Mex.* 2001;48:48-55.
24. Vandeplass Y, Badriul H, Verghote M, Hauser B, Kaufman L. [Glass and antimony electrodes for oesophageal pH monitoring in distressed infants: how different are they?](#) *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:1325-30.
25. Arana A, Bagucka B, Hauser B, Hegar B, Urbain D, Kaufman L, et al. [PH monitoring in the distal and proximal esophagus in symptomatic infants](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32:259-64.
26. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). [Indications for pediatric esophageal pH monitoring](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21:253-62.
27. Vincent DA Jr., Garrett JD, Radionoff SL, Reussner LA, Stasney CR. [The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database](#). *J Voice.* 2000;14:247-54.
28. Junqueira JC, Penna FJ. [Nasopharyngeal pH and gastroesophageal reflux in children with chronic respiratory disease](#). *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:225-32.
29. Mattioli G, Pini-Prato A, Gentilino V, Caponcelli E, Avanzini S, Parodi S, et al. [Esophageal impedance / pH monitoring in pediatric patients: preliminary experience with 50 cases](#). *Dig Dis Sci.* 2006;51:2341-7.
30. Vandeplass Y, Devreker T, Hauser B. [Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease: past, present, and future](#). *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:196-200.

Correspondência:

Beatriz C. Teixeira
 Rua Francisco Deslandes, 520/102, Bairro Anchieta
 CEP 30310-530 – Belo Horizonte, MG
 Tel.: (31) 3287.5852, (31) 8477.5414
 Fax: (31) 3287.5852
 E-mail: gphbct@hotmail.com