

Artigo Original

Estudo da hiper-responsividade brônquica em pacientes portadores de refluxo gastroesofágico*

Bronchial hyperresponsiveness in patients with gastroesophageal reflux disease

MÔNICA SILVEIRA LAPA¹, ROBERTO RODRIGUES JÚNIOR¹, ELIE FISS²

RESUMO

Objetivo: O intuito deste trabalho foi evidenciar a existência desse reflexo vagal, através de uma broncoprovocação, em pacientes portadores de refluxo gastroesofágico. **Métodos:** Onze pacientes com endoscopia sem evidências de refluxo gastroesofágico ou hérnia hiatal (grupo controle) e dez pacientes com hérnia hiatal ou refluxo gastroesofágico foram submetidos à broncoprovocação com carbachol. **Resultados:** O teste foi positivo em 5 dos pacientes com hérnia hiatal ou refluxo gastroesofágico (50%), e em 3 do grupo controle (27%) ($p = 0,64$). **Conclusão:** A hipótese de que as vias aéreas de pacientes com refluxo gastroesofágico sem sintomas asmáticos anteriores possam ser mais responsivas do que as de pacientes sem refluxo gastroesofágico permanece não comprovada.

Descritores: Asma/complicações; Refluxo gastroesofágico/complicações; Hérnia hiatal. Pico do fluxo expiratório; Hiper-responsividade brônquica; Volume expiratório forçado; Carbachol/uso diagnóstico

ABSTRACT

Objective: To identify this vagal reflex using bronchial provocation tests in patients with gastroesophageal reflux disease. **Methods:** The study group was composed of 10 patients presenting endoscopic evidence of hiatal hernia or gastroesophageal reflux disease, and the control group consisted of 11 patients presenting no evidence of either condition. All subjects were submitted to bronchial provocation with carbachol. **Results:** The provocation test was positive in 5 (50%) of the study group patients and 3 (27%) of the control group patients ($p = 0.64$). **Conclusion:** The hypothesis that the airways of patients with gastroesophageal reflux disease (and no history of asthma-like respiratory symptoms) might be more responsive than those of individuals without the disease remains unproven.

Keywords: Asthma/complications; Gastroesophageal reflux/complications; Hernia hiatal; Peak expiratory flow rate; Bronchial hyperreactivity; Forced expiratory volume; Carbachol/diagnostic use

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC - FMABC - Santo André (SP) Brasil.

Financiador: FAPESP - Proc. n° 98/15363-0

1. Médico Assistente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina do ABC - FMABC - Santo André (SP) Brasil.

2. Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina do ABC - FMABC - Santo André (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Mônica Silveira Lapa. Praça Amadeu Amaral, 47- 1 andar- conjunto 12A. CEP 01327-010 - Bela Vista - São Paulo - SP. Tel : 55 11 3284.7772. E-mail: molapa@uol.com.br

Recebido para publicação em 27/1/04. Aprovado, após revisão, em 26/4/05.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença das vias aéreas que ocorre em indivíduos susceptíveis e apresenta três características principais: obstrução das vias aéreas, que é reversível (não completamente em alguns indivíduos) espontaneamente ou com tratamento; inflamação das vias aéreas; e hiper-responsividade dessas vias a um grande número de estímulos.⁽¹⁾

Existem alguns fatores que predispõem à hiper-responsividade brônquica (HB): alérgenos, infecções, refluxo gastroesofágico (RGE), poluição atmosférica, irritantes inalatórios, exercícios físicos, estimulantes farmacológicos e fatores emocionais.⁽²⁾

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) pode se apresentar de várias formas, inclusive com sintomas extra-esofágicos. No trato respiratório, ela pode se manifestar como uma simples e persistente tosse e/ou alteração da voz, até quadros graves como bronquites crônicas, pneumonias de repetição e manifestações asmáticas.⁽³⁻⁵⁾ A incidência de DRGE entre os pacientes asmáticos excede a incidência na população geral (varia de 40% a 80%). A DRGE constitui, portanto, um importante fator de instabilidade da doença.⁽⁶⁻⁷⁾

Acredita-se que o RGE possa exacerbar ou mesmo causar HB em determinados pacientes.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Os possíveis mecanismos que a determinam nestes indivíduos são: microaspirações de ácido refluído;^(8,11) ativação de um reflexo vagal do esôfago para o pulmão resultando em broncoconstrição;⁽¹¹⁻¹³⁾ e presença de um sistema vagal sensibilizado (receptores ácido-sensíveis na parede esofagiana) que induziria ou acentuaria a HB.^(6, 14-16)

Nos casos de tosse crônica sem etiologia definida, o teste de broncoprovocação é utilizado para definir se a tosse é devida à asma. A endoscopia digestiva alta e a radiografia contrastada de esôfago-estômago-duodeno são utilizadas para diagnosticar um RGE assintomático ou não. A pHmetria, considerada o exame padrão ouro para o diagnóstico de RGE, além de apresentar falso-negativos, ainda não é padronizada quanto ao valor da normalidade, como foi demonstrado em uma tese de doutorado,⁽¹⁴⁾ em que em apenas 72% dos pacientes com esofagite comprovada por biópsia apresentaram o exame positivo.

O RGE é um dos fatores causais da tosse crônica e da asma brônquica. A principal consequência do RGE no pulmão é o estímulo de um reflexo vagal

esôfago-traqueobrônquico que levaria a uma broncoconstrição difusa. Porém, não se sabe a intensidade e a importância desse reflexo vagal em indivíduos portadores de RGE que não apresentam sintomas respiratórios. Pacientes assintomáticos talvez apresentem alteração de HB que possa ser detectada apenas através de broncoprovocação. Um estudo publicado evidenciou que o RGE está associado ao aumento da HB em pacientes sem sintomas pulmonares, porém é o único trabalho publicado sobre este assunto.⁽¹⁷⁾

Visto que o RGE é um importante fator causador da HB e que seu principal mecanismo de ação é através de um reflexo vagal esôfago-brônquico, este estudo teve como objetivo avaliar, através da broncoprovocação com carbacol, se pacientes com RGE apresentam maior HB em relação a indivíduos normais, e evidenciar, através da provocação brônquica, a existência do reflexo esôfago-brônquico em pacientes sem doença pulmonar.

MÉTODOS

Foram estudados 10 pacientes portadores de DRGE e 11 indivíduos sem DRGE para controle durante o período de 1998 a 2000. Os pacientes foram voluntários do Ambulatório de Gastroenterologia e do Serviço de Endoscopia de Faculdade de Medicina do ABC.

Os critérios de inclusão dos pacientes foram: presença de esofagite, hérnia de hiato ou RGE comprovados por endoscopia digestiva; presença de gastrite ou exame endoscópico normal nos pacientes de controle; pacientes não tabagistas e ex-tabagistas por mais de oito anos; prova de função pulmonar dentro dos padrões de normalidade; pacientes sem sintomas respiratórios prévios.

Os critérios de exclusão foram: idade maior que 70 anos (pois a maioria dos pacientes nesta faixa etária apresentou muita dificuldade para a realização do teste); endoscopia realizada havia mais de três meses da data do teste; pacientes com mais de duas co-morbidades.

Os pacientes foram submetidos inicialmente a uma prova de função pulmonar para comprovar o padrão de normalidade. A prova foi realizada em um espirômetro Collins, com a devida explicação antecedente ao paciente. Foram realizadas manobras de capacidade vital forçada (CVF), registrando-se a curva volume-tempo e a curva fluxo-volume. Destas curvas foram obtidos o volume expiratório

forçado no primeiro segundo (VEF_1), a CVF e a relação entre ambos (VEF_1/CVF).

A broncoprovocação era realizada se a função pulmonar estivesse dentro dos padrões de normalidade, ou seja, se a relação VEF_1/CVF fosse maior ou igual a 75% ou se o VEF_1 fosse maior que 80% do predito.

A broncoprovocação foi feita com carbacol nas seguintes diluições: 0,25; 0,50; 1,00; 2,00 e 4,00 mg/ml. Foram realizadas inalações durante 120 segundos, seguidas de novas curvas espirométricas, até ser atingida a dose total ou a queda de 20% do VEF_1 . Se houvesse queda de VEF_1 de 20% ou mais, o teste era considerado positivo. A dose cumulativa que identificava o teste como positivo era de 2,5 mg.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina do ABC. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

Os resultados foram analisados estatisticamente comparando-se os dois grupos estudados através de pareamento pelo teste t de Student. Os cálculos foram realizados com o auxílio do *Statistical Analysis System* (SAS).

RESULTADOS

Foram realizadas 29 provas de função pulmonar e 21 provas de broncoprovocação com carbacol. Oito pacientes não apresentaram prova de função pulmonar normal, o que contra-indicou o teste de broncoprovocação.

Das 21 provas de broncoprovocação realizadas, 17 foram feitas em mulheres e 4 em homens; 10

foram em pacientes portadores de RGE ou de esofagite de refluxo ou de hérnia de hiato, como mostram as Tabelas 1 e 2. Observamos que destes pacientes, 6 apresentavam RGE, 3 esofagite de refluxo, e 3 apresentavam hérnia hiatal (todos diagnosticados por endoscopia digestiva). Seis pacientes estavam em uso de bloqueador de bomba de prótons para tratamento destas doenças. Dois pacientes apresentavam história de rinite tratada e 5 dos 10 pacientes reagiram positivamente ao teste de broncoprovocação (queda de $VEF_1 > 20\%$).

No grupo controle, 9 pacientes eram portadores de gastrite e os outros possuíam exame endoscópico dentro dos padrões da normalidade. Três deles apresentaram teste de broncoprovocação positivo. Dois tinham história de rinite tratada, sendo que 1 deles era ex-tabagista, 1 era portador de artrite reumatóide e 2 tinham hipertensão arterial sistêmica, sendo que 1 deles era tabagista (o teste foi realizado depois de informar que era tabagista) e o outro apresentou pneumonia três meses antes do teste (Tabelas 3 e 4).

Optou-se por não se excluir os tabagistas do trabalho por apresentarem broncoprovocação negativa e, portanto, não alterarem o resultado final do estudo.

As idades variaram entre 23 e 64 anos no grupo com RGE e entre 17 e 63 anos no grupo controle (Tabelas 1 e 3).

A Figura 1 resume os resultados dos testes nos dois grupos. Não foram encontradas diferenças estatísticas quanto à idade. O grupo portador de RGE apresentou média de 45,09 ($\pm 13,52$) anos, e no grupo controle a média de idades foi de 45,27 ($\pm 14,24$) anos ($p = 0,95$).

TABELA 1

Pacientes portadores de refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato ou esofagite de refluxo

Paciente N°	Idade/sexo	diagnóstico	Doenças associadas	Drogas em uso
1	61/F	RGE	Nenhuma	Nenhuma
2	23/M	RGE	Antecedente de rinite	Omeprazol (1 semana)
3	47/F	ER grau II	Nenhuma	Omeprazol (4 meses)
4	64/F	RGE	Nenhuma	Omeprazol (3 meses)
5	47/F	HH	Antecedente rinite/sinusite	nenhuma
6	50/F	RGE/ER	Nenhuma	Omeprazol (1 mês)
7	52/F	HH/ER g IV	Um quadro de sinusite havia seis anos	Gentamicina Omeprazol (3 meses) Cisaprida
8	37/F	HH grau II/Gastrite	Antecedente de sinusite Tabagismo	nenhuma
9	41/M	RGE	Nenhuma	Omeprazol no dia
10	28/M	RGE	nenhuma	nenhuma

F: feminino; M: masculino; RGE: refluxo gastroesofágico; ER: esofagite de refluxo; HH: hérnia de hiato.

TABELA 2

Broncoprovocação com carbacol nos pacientes portadores de refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato ou esofagite de refluxo

Paciente No	VEF ₁ Basal	VEF ₁ Pós-Droga	VEF ₁ (%)	Conclusão Dose carbacol(mg)
1	1.96	1.92	2	Negativo Carbacol 2,5
2	3.92	2.85	27	Positivo Carbacol 0,37
3	3.13	3.00	4	Negativo Carbacol 3,0
4	1.95	1.78	8	Negativo Carbacol 3,2
5	3,28	2,23	32	Positivo Carbacol 2,16
6	2,26	1,79	20	Positivo Carbacol 1,50
7	2,11	1,56	26	Positivo Carbacol 0,37
8	3,37	3,16	6	Negativo Carbacol 2,8
9	4,09	3,74	8	Negativo Carbacol 3,25
10	4,15	2,84	32	Positivo Carbacol 0,4

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo (L).

O teste de broncoprovocação foi positivo em 27% dos indivíduos do grupo controle (n = 3) e em 50% dos pacientes com RGE (n = 5). No entanto, esta diferença não se mostrou estatisticamente significativa pelo método de Fisher (p = 0,22).

DISCUSSÃO

A DRGE está presente em cerca de 90% dos pacientes com asma de causa não alérgica. Até o momento, a relação entre RGE e doenças respiratórias permanece controversa.⁽⁷⁾

Um grupo de pesquisadores sugeriu que o RGE cause sintomas de asma, mas que não altere significativamente a função pulmonar.⁽¹⁸⁾ O trabalho atribui os sintomas asmáticos ao desconforto retroesternal que aumenta a ventilação por minuto e a sensação respiratória. Isto vai de encontro com outro estudo no qual foi evidenciada queda de VEF₁ até 90 minutos após a instilação de ácido clorídrico no esôfago de pacientes asmáticos.⁽¹⁴⁾

Atualmente, acredita-se que existam três mecanismos pelos quais a DRGE possa induzir ou agravar a asma: microaspirações de ácido refluído;^(8,11) ativação de um reflexo vagal do esôfago para o pulmão;⁽¹¹⁻¹³⁾ e presença de um reflexo vagal sensibilizado que induziria ou acentuaria a HB.^(6, 14-16)

Estudos cintilográficos, juntamente com pHmetria no esôfago e na traquéia, e ainda dupla pHmetria no esôfago demonstraram que 20% dos pacientes portadores de RGE apresentavam microaspiração.⁽¹⁹⁾ No entanto, outros estudos evidenciaram que a microaspiração não é causa importante de broncoconstrição induzida por RGE. A importância da aspiração como fator causador da asma permanece incerta.⁽¹⁵⁾

Alguns autores demonstraram que a infusão de ácido no esôfago de pacientes asmáticos ocasionou aumento da resistência das vias aéreas à entrada de

TABELA 3

Grupo controle

Paciente N°	Idade sexo	Diagnóstico	Doenças associadas	Drogas em uso
1	30/F	Gastrite	Nenhuma	Nenhuma
2	42/F	Exame endoscópico normal	Rinite (tratamento havia seis meses)	Diazepam
3	60/M	Pangastrite	Nenhuma	Nenhuma
4	62/F	Gastrite	Nenhuma	Nenhuma
5	49/F	Exame endoscópico normal	Tabagismo/Pênfigo/HAS	Prednisona/Metildopa/Clortalidona
6	4/F	Pangastrite	Nenhuma	Nenhuma
7	47/F	Gastrite	Nenhuma	Nenhuma
8	36/F	Pangastrite	Antecedente de rinite/ex-tabagista	Nenhuma
9	63/F	Gastrite	HAS/pneumonia havia três meses	Metildopa
10	17/F	Gastrite	Nenhuma	Nenhuma
11	52/F	Gastrite	Artrite reumatóide	AINH

F: feminino; M: masculino; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AINH: antiinflamatório não hormonal.

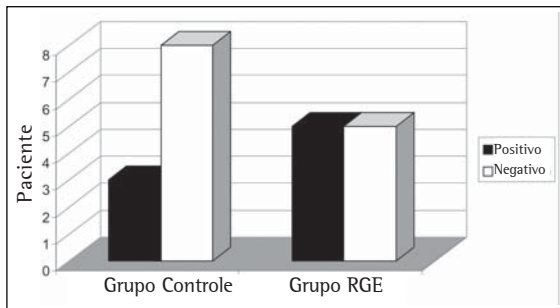


Figura 1 - Testes de broncoprovocação realizados nos grupos controle e de portadores de refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato ou esofagite de refluxo. RGE: refluxo gastroesofágico.

ar, o que foi totalmente revertido com o uso de antiácidos.⁽¹²⁾ Em estudos com cachorros, demonstrou-se que a infusão de ácido no esôfago produziu queda na condutância respiratória, a qual desapareceu com a secção bilateral do nervo vago.⁽¹³⁾

A hiper-responsividade das vias aéreas parece estar alterada na presença de RGE. A instilação esofágica ou refluxo de ácido acarretaram uma diminuição do pico de fluxo expiratório em asmáticos portadores de RGE, ou mesmo em pacientes apenas asmáticos ou apenas portadores de RGE. Esta alteração prolongou-se para além do *clearance* do ácido nos pacientes asmáticos com RGE. Mas o mesmo não aconteceu com os outros grupos.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ Isto talvez decorra de um estímulo vagal prolongado ou esteja associado à liberação de mediadores inflamatórios que levariam à broncoconstrição.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Se a presença de ácido no esôfago provoca um reflexo vagal e este, por sua vez, culmina em uma broncoconstrição, por que todos os pacientes não asmáticos com RGE também não possuem esta alteração? Por que alguns pacientes asmáticos com refluxo não apresentam melhora do quadro pulmonar após tratamento com bloqueadores de bomba de prótons? Os trabalhos consultados não evidenciam como este reflexo vagal poderia agir em pacientes apenas com refluxo. Será que a sua existência depende de uma HB preexistente?

A HB parece ter uma distribuição normal na população. Cerca de 20% das pessoas sem doenças pulmonares apresentam HB leve. Apesar da significância desta HB em pacientes sem doenças pulmonares ser incerta, estudos sugerem que estes pacientes estejam numa fase latente da asma.⁽¹⁷⁾ Neste estudo citado, 36% dos pacientes com RGE sem sintomas respiratórios apresentaram HB, com $p < 0,01$, sugerindo que o RGE é associado ao aumento da HB.

No presente estudo, 50% dos pacientes com RGE tiveram HB, enquanto que apenas 27% do grupo controle tiveram o teste positivo. Os resultados não foram estatisticamente relevantes, não sendo possível afirmar a relação.

Os efeitos do tratamento da DRGE com bloqueadores de bomba de prótons (como omeprazol), ou mesmo do tratamento cirúrgico em pacientes com HB, são incertos. Alguns estudos evidenciam uma melhora dos sintomas respiratórios, porém sem alteração na função pulmonar.⁽²¹⁾ Um estudo realizado por um grupo de autores é consistente com esta afirmação. A pesquisa foi realizada com 36 pacientes portadores de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica, com obstrução e HB severas, além de RGE. Estes pacientes fizeram tratamento com omeprazol em altas doses (80 mg/dia) por doze semanas e não apresentaram alteração na função pulmonar. O oposto foi observado por outros pesquisadores, que avaliaram pacientes asmáticos (obstrutivos leves) com DRGE. Os pacientes que fizeram uso de omeprazol a 20 mg/dia e domperidona a 10 mg três vezes ao dia por

TABELA 4

Broncoprovocação com carbacol nos pacientes do grupo controle

Paciente N°	VEF ₁ basal	VEF ₁ Pós-Droga	VEF ₁ (%)	Conclusão Dose carbacol(mg)
1	2,68	1,94	27	Positivo Carbacol 2,19
2	2,22	1,54	30	Positivo Carbacol 2,09
3	2,64	2,31	12	Negativo Carbacol 2,8
4	2,23	1,83	18	Negativo Carbacol 2,5
5	1,95	1,70	12	Negativo Carbacol 2,83
6	2,25	1,99	11	Negativo Carbacol 3,0
7	2,12	1,77	16	Negativo Carbacol 2,75
8	2,94	2,93	13	Negativo Carbacol 3,0
9	1,76	1,70	21	Positivo Carbacol 0,829
10	2,45	1,96	19	Negativo Carbacol 3,20
11	2,08	1,95	6	Negativo Carbacol 3,01

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo (L).

seis semanas apresentaram melhora significativa da função pulmonar.⁽²²⁾ Em nosso estudo, não houve diferença na HB entre os pacientes em uso de omeprazol e os pacientes sem a medicação. Alguns pacientes com diagnóstico de RGE estavam em uso de omeprazol no momento do exame, o que pode aumentar o número de falso-negativos, porém não foram excluídos devido ao fato de que na literatura não há um consenso sobre o tratamento do RGE e a diminuição da HB. Dos 10 pacientes com RGE, 6 usavam omeprazol, dos quais 3 apresentaram o teste positivo (um fazia uso da droga havia uma semana, outro havia três meses e o último havia um mês). Dois pacientes com uso da medicação havia três a quatro meses apresentaram os testes negativos.

Além disso, é importante salientar, como limitação do trabalho, que o método utilizado para diagnóstico de RGE não foi a pHmetria, exame considerado o padrão ouro, devido às limitações encontradas no serviço (ausência do aparelho na instituição), o que provavelmente aumentaria o número de diagnósticos. No entanto, um autor⁽¹⁴⁾ evidenciou que de 100% dos pacientes diagnosticados com RGE por biópsia, apenas 72% apresentaram confirmação diagnóstica com a pHmetria, o que mostra que mesmo com o uso do método considerado padrão ouro, alguns diagnósticos não são confirmados.

A hipótese de que os pulmões de pacientes com RGE sem sintomas asmáticos anteriores possam ser mais responsivos do que os pulmões de pacientes sem RGE permanece não comprovada, porém sugere-se que a DRGE seja um fator de risco para doenças broncoconstritoras.

Este trabalho não demonstrou evidências estatísticas de que o RGE cause hiper-responsividade em pacientes sem sintomas respiratórios. Novos estudos sobre o assunto deverão ser realizados para se obter resultados mais conclusivos e, inclusive, para se avaliar a importância do uso de bloqueadores de bomba de prótons em pacientes com HB.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol*. 1998;24(2):171-276.
2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(3 Pt 2):427-535.
3. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(4 Pt 1):413-7.
4. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnosis evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(3):640-7.
5. Chinzon D, Moraes Filho JPP. Manifestações respiratórias da doença do refluxo gastroesofágico. *Rev Bras Med*. 1998;55(4):222-5.
6. Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastroesophageal reflux. *Eur Respir J*. 1998;11(5):1070-4.
7. Specheler SJ, Gordon DW, Cohen J, Williford WO, Krol W. The effects of antireflux therapy on pulmonary function in patients with severe gastroesophageal reflux disease. *AJG*. 1995;90(6):915-8.
8. Mansfield LE. Gastroesophageal reflux and respiratory disorders: a review. *Ann Allergy*. 1989;62(3):158-63.
9. Traube M. The spectrum of the symptoms and presentations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990; 19(3):609-16.
10. Levin TR, Sperling RM, McQuaid KR. Omeprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(7):1060-3.
11. Goldman J. Gastroesophageal reflux and asthma. *Motility*. 1992;2:4-6.
12. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflux mechanism. *Ann Allergy*. 1978;41(4):224-6.
13. Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann Allergy*. 1981;47(6):431-4.
14. Fiss E. Estudo do refluxo esôfago-brônquico em pacientes portadores de asma [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1993.
15. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR, Alexander RW, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. Is microaspiration a factor? *Chest*. 1995;108(5):1220-7.
16. Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-art technology. *Chest*. 1994;106(3):731-7.
17. Bagnato GF, Gulli S, Giacobbe O, De Pasquale R, Purello D'Ambrosio F. Bronchial hyperresponsiveness in subjects with gastroesophageal reflux. *Respiration*. 2000;67(5):507-9.
18. Field SK. Gastroesophageal reflux and asthma: can the paradox be explained? *Can Respir J*. 2000;7(2):167-76.
19. Ruth M, Carlsson S, Mansson I, Bengtsson U, Sandberg N. Scintigraphic detection of gastro-pulmonary aspiration in patients with pulmonary disorders. *Clin Physiol*. 1993;13(1):19-33.
20. Field SK. Omeprazole for asthma with gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J*. 1999;13(6):1495.
22. Jiang SP, Liang RY, Zeng ZY, Lui QL, Liang YK, Li JG. Effects of antireflux treatment on bronchial hyperresponsiveness and lung function in asthmatic patients with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1123-5.