

Influência dos níveis de refluxo gastroesofágico (RGE) na escolha do tratamento de pacientes com tosse crônica*

OTÁVIO LEITE GASTAL^{1,2}, BRUNO CARLOS PALOMBINI³, TOM RYAN DEMEESTER¹,
CARMEN PALOMBINI GASTAL², MARTA MASCARENHAS CORRÊA DA SILVA², SILVIA MACEDO²

O refluxo gastroesofágico (RGE) é uma causa comum de sintomas e afecções torácicas tais como: tosse crônica, asma brônquica, infecções respiratórias, fibrose pulmonar intersticial e dor torácica. O alívio dos mesmos é variável após tratamento clínico ou cirúrgico anti-refluxo. A monitorização do pH intra-esofágico de 24 horas tem sido considerada o padrão áureo para o diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). A utilização de dois ou mais sensores de pH em diferentes níveis ao longo do esôfago é uma forma útil de diagnosticar níveis mais intensos de RGE, assim como da possibilidade de aspiração de conteúdo gástrico para as vias aéreas e pulmões. O objetivo deste estudo foi o de determinar se os diferentes níveis nos quais o RGE é detectado ao longo do esôfago são indicativos para tratamento cirúrgico ao invés de terapia medicamentosa anti-refluxo. Em uma série de 35 pacientes com tosse como única manifestação de RGE, os níveis intra-esofágicos do refluxo foram avaliados quanto à sua correlação com a resposta ao tratamento clínico ou cirúrgico anti-refluxo. Os testes diagnósticos, assim como os procedimentos cirúrgicos, foram realizados nos hospitais afiliados às Universidades Católica e Federal de Pelotas – RS. Os testes do qui-quadrado e *U* de Mann-Whitney foram utilizados para a análise estatística. Os achados do presente estudo demonstraram que o refluxo gastroesofágico presente no esôfago distal e proximal pode causar tosse crônica. O nível no qual o refluxo é detectado ao longo do esôfago é um importante fator preditivo de resposta ao tratamento. Os pacientes portadores de refluxo no esôfago proximal têm pior resposta ao tratamento clínico que aqueles nos quais o refluxo foi detectado somente no esôfago distal. O tratamento cirúrgico está associado a melhores resultados terapêuticos, independentemente dos níveis intra-esofágicos do refluxo e, em particular, àqueles com diagnóstico de RGE no esôfago proximal. Em uma análise global, a cirurgia confere os melhores resultados terapêuticos nos pacientes com tosse crônica devida a refluxo gastroesofágico. (*J Pneumol* 1998;24(5):277-282)

Influence of gastroesophageal reflux levels in the treatment of patients with chronic cough

Gastroesophageal reflux (GER) is a common cause of chest affections and symptoms, such as chronic cough, asthma, respiratory infections, pulmonary fibrosis and chest pain. Relief after medical or surgical antireflux therapy is variable. Twenty-four hour pH monitoring has been considered the gold standard for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). The use of 2 or more pH sensors in different locations within the esophagus is a reliable method for the diagnosis of more severe GER and enables aspiration of the airways and lungs. The purpose of this study was to determine whether the height at which reflux is detected within the esophagus is an indicator of surgical, as opposed to medical, antireflux therapy. In a series of 35 patients with cough as a sole presentation of GER the levels of reflux within the esophagus were correlated to the outcome after medical or surgical antireflux therapy. The studies and surgical procedures were performed in the affiliated hospitals of the Federal and Catholic Universities of Pelotas – RS. Chi-square and Mann-Whitney-U test were used to perform statistical analysis. The present study showed that gastroesophageal reflux into either the distal or the proximal esophagus can cause chronic cough. The height of reflux is an important predictor of response to antireflux therapy. Patients with proximal reflux treated medically do poorly. Surgical therapy is consistently associated with a good outcome, regardless of the height to which reflux occurs, particularly in patients with proximal reflux. Overall, surgical therapy provides the best outcome in all patients with chronic cough due to gastroesophageal reflux.

* Trabalho realizado em conjunto com a Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Pelotas e Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre e com a colaboração da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

1. Department of Surgery, University of Southern California, Los Angeles.
2. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas.

3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência – Otávio Leite Gastal M.D. Ph.D, University of Southern California – School of Medicine, Department of Surgery – 1510 – San Pablo Street, Suite 514, Los Angeles, California 90033-4612.

Recebido para publicação em 5/7/98. Reapresentado em 20/10/98. Aprovado, após revisão, em 22/10/98.

Descritores – Tosse crônica. Doença do refluxo gastroesofágico. pH-metria esofágica.

Key words – Chronic cough. Gastroesophageal reflux disease. Esophageal pH monitoring.

INTRODUÇÃO

O refluxo gastroesofágico é um dos problemas mais comuns na prática clínica diária, sendo suas manifestações mais clássicas a azia e a regurgitação. Por definição, corresponde ao movimento retrógrado do conteúdo gástrico para o esôfago e até a hipofaringe⁽¹⁾. O contato deste material com a mucosa do esôfago pode ser totalmente assintomático ou causar conseqüências como a simples sensação de queimação até lesões esofágicas graves. Além destas manifestações consideradas e denominadas esofágicas, podem também surgir manifestações paralelas ou até inusitadas, como asma, tosse, dor torácica, rouquidão e arritmias cardíacas. Estas foram mais recentemente denominadas de manifestações extra-esofágicas do refluxo gastroesofágico⁽²⁾.

Baseados nas informações decorrentes da monitorização de pH intra-esofágico de 24 horas em voluntários assintomáticos, está bem estabelecida a existência de um nível fisiológico de RGE^(3,4). Como procedimento diagnóstico a monitorização prolongada do pH intra-esofágico possibilita a identificação de RGE e localização do nível de exposição ácida ao longo do esôfago⁽⁵⁻⁷⁾, sendo possível estabelecer o real papel do RGE nas situações clínicas típicas (esofágicas) e atípicas (extra-esofágicas).

As complicações pulmonares podem ser as únicas manifestações do RGE e apresentar-se sob a forma de tosse ou até fibrose pulmonar intersticial⁽⁸⁻¹⁰⁾. O papel do RGE como causa de tosse crônica vem sendo progressivamente valorizado⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Várias formas terapêuticas têm-se mostrado efetivas no tratamento anti-refluxo em pacientes com asma, porém em tosse crônica a seleção dos pacientes para as diversas modalidades de tratamento permanece indefinida⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. O propósito deste estudo foi o de avaliar a relação dos diferentes níveis intra-esofágicos de RGE com a resposta aos tratamentos clínico e cirúrgico anti-refluxo.

PACIENTES E MÉTODOS

A população em estudo consistiu de 59 pacientes referidos aos serviços de Pneumologia e Cirurgia Torácica das Universidades Federal e Católica de Pelotas no período de março de 1994 a maio de 1997 para investigação de refluxo gastroesofágico como causa de tosse crônica (mais de dois meses de duração). A possibilidade de RGE como causa da tosse foi investigada após avaliação clínica que consistiu

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

RGE – Refluxo gastroesofágico

DRGE – Doença do refluxo gastroesofágico

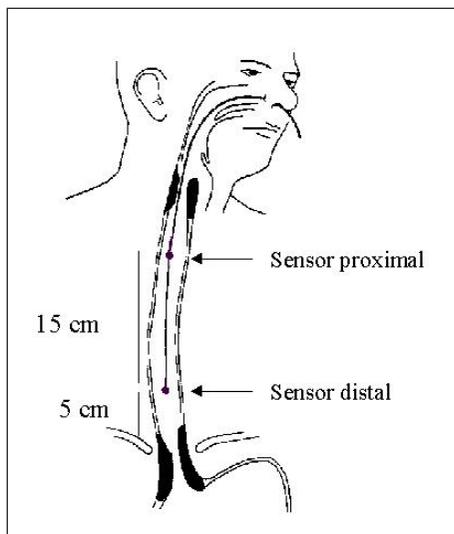


Figura 1
Posicionamento dos sensores de pH

de anamnese e exame físico completo, radiografias de tórax e seios paranasais, testes de função pulmonar, exame otorrinolaringológico, testes cutâneos para antígenos inaláveis e imunoglobulinas. Com base na avaliação acima, pacientes com asma brônquica, bronquite crônica, rinite alérgica, sinusite e síndrome de gotejamento pós-nasal foram excluídos do presente estudo. Fumantes e pacientes com qualquer outra doença respiratória ou gastrointestinal foram também excluídos, assim como pacientes em tratamento com inibidores de enzima conversora da angiotensina. Sintomas digestivos predominantes ou prévios ao diagnóstico de tosse crônica foram considerados critérios de exclusão.

Para o diagnóstico e para quantificação do RGE foi realizada monitorização prolongada de pH intra-esofágico de 24 horas (pH-metria), utilizando dois sensores de antimônio localizados respectivamente a 5cm e 20cm acima do esfíncter esofágico inferior (figura 1). A posição do esfíncter foi determinada com o localizador de esfíncter contido no *Digi-trapper Mk III*, da Synectics Medical (Suécia). Os pacientes foram orientados a manter sua rotina diária e não houve restrição dietética ou de qualquer atividade durante o período do teste. O diagnóstico de RGE foi estabelecido pela presença de um percentual total de pH abaixo de 4 no esôfago distal acima de 4,5% do tempo total de monitorização. O critério utilizado para o diagnóstico de RGE ao nível do esôfago proximal foi de um percentual total de pH abaixo de 4 acima de 0,9%. Este critério de normalidade foi obtido pela monitorização de voluntários assintomáticos submetidos ao mesmo teste em estudo anterior⁽¹⁸⁾. O escore de DeMeester

também foi utilizado como critério acessório para o diagnóstico de refluxo em ambos os sensores⁽⁵⁾.

Após a confirmação diagnóstica do RGE os pacientes foram alocados para as diferentes modalidades terapêuticas. Vinte e um pacientes receberam 150mg de ranitidina e 10mg de cisaprida, ambos três vezes ao dia; sete pacientes receberam omeprazol 20mg/dia e sete pacientes foram tratados cirurgicamente. O tratamento cirúrgico consistiu da realização da cirurgia de Belsey Mark IV⁽¹⁹⁾. As populações em estudo não foram emparelhadas e a seleção para as diferentes modalidades terapêuticas seguiu critérios clínicos, como risco operatório e disponibilidade dos fármacos utilizados. Todos os pacientes foram informados das possibilidades terapêuticas e concordaram em fazer parte do estudo. O protocolo do estudo foi aprovado pelas Comissões de Ética das instituições de saúde e universidades envolvidas.

Os resultados terapêuticos foram obtidos pela realização de entrevistas seguindo protocolo de avaliação de sintomas. Obtiveram classificação “excelente” os pacientes considerados livres do sintoma de tosse, sem nenhuma terapêutica adicional. Aqueles que obtiveram melhora substancial dos sintomas sem a necessidade de tratamento adicional foram classificados como “bom” resultado. Foi considerado “razoável” o resultado de tratamento no qual houve melhora dos sintomas, porém requerendo terapêutica adicional anti-refluxo. Os pacientes que não obtiveram modificação no quadro clínico após tratamento ou apresentaram piora foram classificados como resultado “ruim”. Para os pacientes nos quais foi obtido resultado insatisfatório com a terapêutica adotada, optou-se pelo aumento de doses ou inclusão de bloqueadores de bomba de prótons como forma de tratar adequadamente o RGE. Tal situação, para fins de análise estatística, consistiu em falha de tratamento e, por conseguinte, classificação de razoável ou ruim. A suspensão temporária de tratamento clínico ocorreu em cinco pacientes e todos reapresentaram os sintomas de tosse, porém a retomada do mesmo com melhora do quadro clínico foi considerado um resultado satisfatório (bom resultado). O tratamento clínico foi mantido por pelo menos seis meses, ao final do que foi realizada a primeira avaliação quanto aos

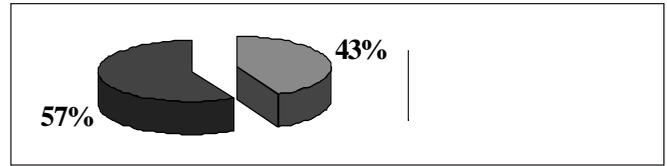


Figura 2 – Percentual dos níveis de RGE

resultados obtidos. O acompanhamento durou em média 16 meses, variando de 6 a 30 meses.

A análise estatística das comparações entre grupos foi realizada utilizando o teste *U* de Mann-Whitney para as variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado para as frequências obtidas nas tabelas de contingência. Foram consideradas significantes as diferenças com valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 59 pacientes com tosse crônica avaliados, 35 apresentaram pH-metria positiva. Não houve diferença significativa entre os grupos no que se refere à distribuição quanto a sexo, idade e associação com sintomas típicos de RGE (tabela 1). O refluxo foi detectado somente no esôfago distal em 15 pacientes (43%), enquanto 20 pacientes (57%) apresentaram níveis anormais nos sensores distal e proximal simultaneamente (figura 2). Os diferentes grupos apresentaram distribuição semelhante quanto aos níveis de RGE (tabela 1).

Na comparação entre as duas modalidades clínicas de tratamento não houve diferença estatisticamente significativa quanto aos resultados obtidos, pois este percentual atingiu 57% no grupo tratado com ranitidina em associação com cisaprida e 71% no grupo tratado com omeprazol. A terapêutica cirúrgica anti-refluxo apresentou melhores resultados que o tratamento clínico, na medida em que 86% dos pacientes submetidos à cirurgia de Belsey Mark IV obtiveram resultados considerados excelentes ou bons, enquanto 61% dos pacientes selecionados para as duas modalidades clínicas agrupadas obtiveram melhora substancial da tosse ($p = 0,02$). A comparação em separado de cada modalida-

TABELA 1
Características clínicas, demográficas e dos padrões de RGE

	Proximal*	Distal*	Idade#	Sexo (m/f)	Frequência de sintomas típicos de RGE associados*
Ranitidina + Cisaprida	12 (57%)	9 (63%)	47 (20-62)	10/11	19/21 (90%)
Omeprazol	4 (57%)	3 (63%)	51 (29-72)	3/4	6/7 (85%)
Cirurgia	4 (57%)	3 (63%)	46 (36-70)	2/5	7/7 (100%)

* Percentuais em parênteses

Mediana e limites

de de tratamento fica comprometida pelo reduzido tamanho das populações tratadas clinicamente com omeprazol e através da cirurgia de Belsey.

O tratamento clínico foi mais efetivo nos casos de refluxo restrito ao esôfago distal do que naqueles casos em que o refluxo foi detectado também em nível proximal. No grupo tratado cirurgicamente, foram obtidos os mesmos níveis de efetividade quanto ao controle da tosse, independentemente da presença de refluxo no esôfago proximal (tabela 2). Os pacientes com refluxo no esôfago proximal apresentaram tendência para melhor resultado após tratamento cirúrgico anti-refluxo (tabela 2).

DISCUSSÃO

Numerosas observações sugerem que pacientes com tosse crônica podem apresentar RGE como causa única ou associada do sintoma^(20,21). Em outras afecções, como a asma brônquica, a natureza desta relação é controversa, principalmente quando observamos que certos medicamentos broncodilatadores podem repercutir no funcionamento do esfíncter esofágico inferior^(22,23). Esta relação de causa-efeito em pacientes asmáticos pode ser comprovada pela evidente melhora dos sintomas respiratórios em pacientes submetidos a tratamentos clínicos e cirúrgicos anti-refluxo⁽²⁴⁻²⁷⁾.

Dois mecanismos básicos são implicados nesta associação. Pela “teoria do refluxo” o estímulo começa após o contato direto do material refluído com as vias aéreas, que, desprovidas de mecanismos de defesa para este tipo de estímulo, reagem com resposta inflamatória. Inicialmente pode ocorrer somente tosse, porém, com a exposição prolongada, o epitélio reage com transudação e broncoespasmo, chegando em casos extremos a ocorrer sangramentos, membrana hialina e síndrome de distrição respiratória^(28,29). Na segunda situação o estímulo funciona como “gatilho” de um arco reflexo cujos receptores aferentes localizam-se no esôfago e, mediado pelo vago, desencadeiam uma resposta eferente de modificação de calibre e comportamento funcional das vias aéreas, chamada “teoria do reflexo”^(18,30-33).

A compreensão destes mecanismos tem implicações terapêuticas na medida em que a resposta às diferentes for-

mas de tratamento depende da quantificação do RGE e de outros fatores como função esofágica e associação com sintomas digestivos⁽²⁰⁾. Nossos achados neste estudo sugerem que a avaliação dos níveis intra-esofágicos do RGE é de extrema importância, não só pela maior compreensão dos mecanismos causais, como também para uma maior adequação das opções terapêuticas⁽¹⁸⁾.

A efetividade do tratamento clínico anti-refluxo nos casos de tosse crônica está relacionada a níveis menos intensos de refluxo, na medida em que a totalidade dos pacientes com RGE exclusivamente distal apresentaram resolução ou controle dos sintomas com as diferentes modalidades de terapêutica clínica. Esta afirmação encontra respaldo na literatura, na qual a resposta ao tratamento clínico anti-refluxo varia de 50 a 90% dependendo da opção medicamentosa^(34,35). Por outro lado fica claro que o tratamento cirúrgico é igualmente eficaz em pacientes com tosse crônica portadores de RGE, independente dos níveis intra-esofágicos do refluxo. A justificativa para este achado pode estar na efetividade da terapêutica cirúrgica em controlar todas as formas de RGE e não somente do refluxo ácido, como ocorre durante o tratamento clínico com medicamentos bloqueadores de bomba de prótons ou de receptores H₂. O reconhecimento de que o refluxo ácido é somente parte do material refluído e que outras substâncias são potencialmente lesivas e capazes de produzir sintomas é de extrema importância^(36,37). A efetividade do tratamento cirúrgico anti-refluxo independe da gravidade do mesmo ou do pH do material refluído, o que pode justificar sua superioridade em comparação aos medicamentos antiácidos no tratamento de pacientes com tosse crônica causada por RGE⁽³⁸⁾. É importante salientar a existência de morbidade e mortalidade associadas aos procedimentos cirúrgicos. Tais índices, no que se refere à cirurgia de Belsey, já foram avaliados e situam-se atualmente em torno de 10% e 0,4%, respectivamente⁽³⁹⁾.

O advento da cirurgia videoassistida veio acrescentar ainda mais qualidades à terapêutica cirúrgica. Recentes publicações demonstrando excelentes resultados associados a baixa morbidade e custos inferiores ao tratamento clínico prolongado ressaltam a segurança e a eficácia da cirurgia anti-refluxo⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

TABELA 2
Resultados do tratamento quanto aos níveis de RGE

Resultado	Tratamento clínico (n = 28)		Tratamento cirúrgico (n = 7)	
	Nível do refluxo		Nível do refluxo	
	Distal	Proximal	Distal	Proximal
Excelente/Bom	12 (100%)*	5 (31%)	2 (67%)	4 (100%)#
Razoável/Ruim	0	11 (69%)	1 (33%)	0

* p < 0,001 - Tratamento clínico: refluxo distal vs. refluxo proximal

p = 0,056 - Refluxo proximal : tratamento clínico vs. tratamento cirúrgico