



Asma Brônquica

Tipos de Asma

Asma e Refluxo Gastresofagiano

O refluxo gastresofágico é uma disfunção do esôfago inferior, caracterizada por lesão da mucosa esofagiana, resultante da passagem do conteúdo gástrico ou intestinal para o esôfago, determinando esofagite. Dependendo do agente causal ocorre esofagite por refluxo ácido ou péptico e esofagite por refluxo alcalino por refluxo biliar. O discreto refluxo gastresofágico que ocorre após a alimentação deve ser considerado fisiológico, particularmente nas crianças e grávidas.

A região esofagogástrica apresenta várias estruturas que contribuem para a barreira anti-refluxo: o esfíncter esofágico inferior (EEI), o ângulo de His, o ligamento freno-esofágico e a roseta gástrica.

- 1** O EEI é um segmento circular de músculo liso, no esôfago terminal, medindo no adulto de 2,5 a 3,5 cm, capaz de desenvolver alta pressão, que pode variar de 15 a 40 mmHg.
- 2** O ligamento freno-esofágico é constituído pela fásia subdiafragmática e a sua função é a de impedir que o esfíncter esofágico inferior seja submetido à pressão intratorácica negativa. É essencial para a manutenção da posição oblíqua do esôfago terminal e fundo gástrico, impedindo a herniação do esôfago durante a respiração.
- 3** O hiato diafragmático é formado por fibras da crura direita do diafragma, por onde o esôfago penetra no abdome. Durante a inspiração, o hiato diafragmático se contrai, aumentando a pressão intraluminal, da junção esofagogástrica, impedindo o refluxo.
- 4** O ângulo de His é formado pelo esôfago abdominal e o fundo gástrico. No adulto em situações normais este ângulo é agudo. Funciona como uma válvula. Conforme aumenta a pressão intragástrica veda a passagem de seu conteúdo para o esôfago.
- 5** A roseta gástrica, formada pelas pregas concêntricas da mucosa gástrica, na área de transição, ajuda na contenção do conteúdo gástrico, evitando sua passagem para o esôfago.

Os primeiros relatos entre asma e refluxo ácido gastresofagiano (RAGE) datam de 1912 quando Sir William Osler (1) afirmava que "ataques de asma podem ser devidos à irritação direta da mucosa brônquica ou indiretamente, também, por influências reflexas do estômago". Em 1935, Winkelstein propôs uma nova entidade chamada esofagite péptica (2). Alguns anos mais tarde o termo esofagite de refluxo foi introduzido para indicar o mecanismo fisiopatológico (3).

Várias doenças pulmonares foram relacionadas ao RAGE, dentre elas a asma, a bronquite crônica (4,5),

a bronquiectasia, a pneumonia de aspiração, a atelectasia, a fibrose pulmonar idiopática (6), a laringite (7,8) e a asfixia noturna na criança (9). A asma é a mais estudada, com argumentos e resultados de pesquisas mais convincentes, em animais de experimentação e em humanos. A RAGE é comum em pacientes com asma, e isto tem sido demonstrado em estudos de prevalência.

Os principais sintomas não-respiratórios referidos pelos pacientes com RAGE são: a sensação de desconforto e queimação retroesternal, a pirose, a dor torácica, a regurgitação, a disfagia e mais raramente a sialorréia e a odinofagia. O refluxo com ausência de esofagite usualmente é assintomático. Outros sinais e sintomas associados ao RAGE são descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Sintomas e Sinais Associados ao Refluxo Gastresofágiano

| Sintomas e sinais associados ao Refluxo Gastresofágiano | |
|---|---|
| Gastresofágico | queimação, azia, dor (torácica, epigástrica, cervical), eructações, indigestão, náuseas, vômitos, hematêmese, odinofagia, disfagia, halitose, salivação |
| Respiratório | tosse, sibilos, dispnéia, hiperventilação, |
| Laríngeo | rouquidão, pigarro, alteração na voz, sensação de "nó na garganta", laringoespasma, |
| Oral/Faringe | rouquidão matinal, sede, sialorréia ou xerostomia, boca amarga |
| Nasal | congestão, prurido, coriza, espirros |
| Seios da Face | cefaléia, secreção purulenta, pressão |
| Ouvido | otalgia |
| Dental | perda do esmalte dentário |
| Cardiovascular | bradicardia sinusal, aumento das respostas vasovagais, "angina" |
| Neurológico | posturas cervicais anormais, opistótono, apnéia |
| Psicológico | anorexia |

O RAGE é encontrado em cerca de 10-15% da população geral, sendo que destes cerca de 10% referem sintomas respiratórios (10) como:

- 1 Rouquidão, principalmente matinal.
- 2 Pigarro freqüente;
- 3 Tosse crônica persistente;
- 4 Sibilos à noite ou início da manhã;
- 5 Hiperventilação;
- 6 Laringoespasma.

A prevalência de refluxo ácido gastresofágiano na asma tem sido estimada entre 34 a 89%, enquanto que

em controles oscila entre 5-19%. Em 40% dos pacientes com asma existem evidências de esofagite erosiva (11) e em 58% de hérnia de hiato (12). Andze *et al.* (13) analisaram 500 crianças com asma e detectaram o RAGE em mais de 60%, sendo que em 41% ocorria refluxo severo.

Nas últimas quatro décadas inúmeras publicações demonstraram relação entre RAGE e asma (14-18), sendo que duas publicações recentes (19,20) ressaltam esta forte combinação. Pacientes com RAGE associado a asma, ou asma desencadeada por RAGE manifestam os mesmos sintomas, porém 25-30% se apresentam com refluxo gastresofágico silencioso, ou assintomático (20). Kennedy (21) em 1962 pela primeira vez relatou esta associação entre refluxo gastresofágiano silencioso e asma.

Estudos em animais e humanos estabeleceram pelo menos três mecanismos que podem determinar a asma induzida pelo RAGE:

- 1 Tono vagal exacerbado, decorrente da estimulação dos receptores do esôfago inferior pelo refluxo ácido (5).
- 2 Intensificação da hiper-responsividade brônquica.
- 3 Microaspiração de ácido, determinando broncoconstrição e edema da mucosa (22,23).

A broncoconstrição mediada pelo vago foi primeiro demonstrada por Mansfield e Stein (5) em modelo animal utilizando o cão, quando evidenciaram aumento da resistência respiratória após infusão de ácido no esôfago. Este reflexo esofagobrônquico mediado pelo vago não é encontrado em indivíduos normais, não sendo portanto fisiológico, havendo necessidade de prévia hiper-responsividade brônquica. Em outro estudo Wright *et al.* (24) estudando 136 pacientes obtiveram redução significativa do fluxo aéreo e saturação arterial de oxigênio após infusão de ácido no esôfago inferior, sendo que a utilização prévia de atropina impedia estas alterações.

O segundo mecanismo decorre da hiper-responsividade brônquica não específica à provocação pela metacolina, histamina ou hiperventilação isocápnica (25,26) que se encontra exacerbada em pacientes com RAGE, como Pomari *et al.* (27) puderam evidenciar. Em outra publicação Hervé *et al.* (25) demonstraram que a estimulação ácida esofágiana é capaz de agravar a asma por aumento da responsividade broncomotora a outro estímulo, por interação dos receptores esofágianos ácido-sensíveis com o tono colinérgico brônquico através de um reflexo mediado pelo vago.

O terceiro mecanismo é decorrente da microaspiração de conteúdo gástrico por "incontinência" do esfíncter esofágiano inferior. A acidificação traqueal é um potente estímulo broncoconstritor como pôde ser demonstrado por vários autores como Chernow (28) e Tuchman (29). A microaspiração pode ser evidenciada em 63% dos pacientes com RAGE e asma, através de técnicas com radioisótopos utilizando Tc 99 (30). Jack *et al.* (31) estudaram quatro pacientes asmáticos com refluxo gastresofágiano comprovado e com queda do PFE noturno no qual efetuaram medidas simultâneas, por um período de 24 horas, do pH esofágiano e pH traqueal. Esta técnica permitiu quantificar o número e a duração dos episódios de microaspiração, quando eram efetuadas, em paralelo, medidas do PFE. Puderam, então, evidenciar estreita relação entre a significativa queda do PFE e o baixo pH traqueal, indicando microaspiração.

A inflamação neurogênica parece contribuir para a broncoconstrição ácido-induzida. Estudos morfométricos identificaram uma conexão entre o esôfago e o pulmão com neurônios contendo óxido nítrico.

Em modelos animais, a estimulação do nervo aferente esofágiano resulta em liberação de taquicinas (substância P e neurocinina-A) nos pulmões (32). A aspiração pode danificar o epitélio brônquico, resultando na liberação de citocinas e moléculas de adesão determinando inflamação neurogênica e iniciação de outras vias inflamatórias (33). Estes mecanismos são dependentes da ativação de nervos sensoriais capsaicin-sensitivos, com subsequente liberação de taquicinas que, em conjunção com cininas, óxido nítrico, radicais livres e proteases, modulam diversos aspectos da inflamação das vias aéreas (34).

Em pacientes com refluxo severo associado a esofagite ocorre estreita relação na variação da resistência pulmonar e simultânea monitorização do pH esofágiano. A utilização deste teste evidencia aumento de 4-5 vezes na resistência, quando comparado aos valores basais, antes que o refluxo seja desencadeado (35).

A asma por si só pode desencadear um refluxo transitório ou agravar um refluxo preexistente pelo aumento do gradiente de pressão entre o tórax e o abdome (36), ou pela utilização de broncodilatadores beta-agonistas que podem determinar relaxamento do esfíncter gastresofágiano e atuam também na redução da amplitude de contração da musculatura lisa do corpo do esôfago, sendo dose dependente (37). A retificação dos diafragmas devido ao *air trapping* pode modificar o ângulo de His, de agudo para obtuso, determinando tração do esfíncter esofágiano inferior, com perda de sua competência propiciando o refluxo (38,39).



Em pacientes com esfíncter inferior com baixa tonicidade, associado ou não à presença de hérnia de hiato, pode ocorrer asma noturna devido ao decúbito supino, que favorece o refluxo, a esofagite e a microaspiração, salientando-se que a secreção ácida gástrica está aumentada durante o período noturno (40).

No caso de sintomas ou suspeita clínica de RAGE, dispomos de vários procedimentos diagnósticos que possibilitam identificá-lo (41). Dentre eles citamos aqueles que demonstram que o refluxo está potencialmente presente como a seriografia esofago-gastroduodenal (SEGD) capaz de evidenciar hérnia hiatal e a esofagomanometria que possibilita demonstrar diferenças de pressão que favoreçam o refluxo. Os testes capazes de demonstrar refluxo "atual" são a SEGD, a monitorização do pH esofágiano (pHmetria), a impedanciometria intraluminal, a cintilografia esofágiana noturna seguida de cintilografia pulmonar matinal e a ultra-sonografia. Temos ainda o grupo de exames que fornece informações sobre

os efeitos do refluxo dentre eles: a endoscopia digestiva alta com biópsia e o teste de Bernstein (instilação de 0,1 N HCl diretamente no esôfago, sendo considerado positivo quando determina dor, ardência retroesternal e broncoespasmo em dez minutos pós-instilação).

A medida do pH esofágiano é considerado o teste "*gold standard*" para a identificação de RAGE. Embora apresente sensibilidade e especificidade de aproximadamente 90% não é considerado um teste perfeito (42). O refluxo ácido esofágiano varia dia-a-dia com a atividade e com a dieta. Para tentar abolir os efeitos da interferência e desconforto causados pelo cateter nasal, que também interfere nas atividades normais do indivíduo testado, já se dispõe de uma alternativa que constitui-se na avaliação da pHmetria sem o cabo intranasal. Esta nova técnica (*wireless*) é efetuada por telemetria, permitindo análises por períodos mais longos (> 48 h), através de uma cápsula posicionada transoral via endoscopia, seis centímetros acima da junção esogagagástrica (43). O sinal transmitido pela cápsula é recebido e gravado por um pequeno *pager*, sendo que os dados de pH registrados são posteriormente enviados para um computador para análise.

» Tratamento da Asma :: Situações Específicas - Asma e Refluxo Gastresofágiano

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

[Início << Índice Tipos de Asma](#)
[Anterior << Asma Noturna](#)

[Próximo >> Asma por Aspirina](#)

Bibliografia:

01. Osler WB. - *The principles and practice of medicine* . 8nd edn. New York: D. Appleton; 1912.
02. Winkelstein A. Peptic esophagitis: a new clinical entity. *JAMA* 1935; 104:906.
03. Allison PR. Peptic ulcer of the esophagus. *J Thorac Surg* 1946; 15:308.
04. Danus O, Casar L, Latrain A, Pope CE. Esophageal reflux and unrecognized cause of recurrent obstructive bronchitis in children. *J Pediatr* 1976; 89:220.
05. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978; 41:224.
06. Moran TJ. Experimental aspiration pneumonia: IV. Inflammatory and reparative changes produced by intratracheal injections of autologous gastric juice and hydrochloric acid. *Arch Pathol* 1965; 60:122.
07. Kambic V, Radsel Z. Acid posterior laryngitis aetiology, histology diagnosis and treatment. *J Laryngol Otol* 1984; 98:1237.
08. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ. Outcomes of anti-reflux therapy in the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104:550.
09. Herbst JJ, Book LS, Bry PF. Gastroesophageal reflux in the "near miss" sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1978; 92:73.
10. Davis MV. Relationship between pulmonary disease, hiatal hernia, and gastroesophageal reflux. *NY State J Med* 1972; 72:935.
11. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99:613.
12. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, et al. Prevalence of esophagitis in asthmatics. *Gut* 1992; 33:872.
13. Andze GO, Brandt ML, St Vil D, Bensoussan AL, Blanchard H. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J Pediatr Surg* 1991; 26:295.
14. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1982; 97:93.
15. Deschner WK, Benjamin SB. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1.
16. A Gallup survey on heartburn across America. The Gallup Organization, Princeton NJ, 1988.
17. Nabel OY, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Dig Dis Sci* 1976; 21:953.
18. Harding SM, Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Semin Gastrointest Dis* 1992; 3:139.
19. Kiljander TO, Laitinen JO, The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest* 2004; 126:1490.
20. Simpson WG. Gastroesophageal reflux disease and asthma: diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1995 ; 155:798.
21. Kennedy JH. Silent gastroesophageal reflux: an important but little known course of pulmonary complications. *Dis Chest* 1962; 42:42.
22. Holmes PW, Campbell AM, Barter CE, et al. Changes of lung volumes and lung mechanics in asthma and normal subjects. *Thorax* 1978; 33:394.

23. Moote DW, Lloyd DA, McCourtie DR, et al. Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:619.
24. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophagobronchial cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* 1990; 99:71.
25. Hervé P, Denjean A, Jian R, Simonneau G, Duroux P. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:986.
26. Ekström T, Tibbling L. Esophageal acid perfusion, airway function and symptom in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity. *Chest* 1989; 96:995.
27. Pomari GC, Micheletto C, Turco P, Dal Negro RW, et al. Acid drink enhances methacholine responses in GER only in subjects showing hypoxic response to ultrasonically nebulized distilled water. *Eur Respir J* 1995; 10:66s.
28. Chernow B, Johnson LF, Janowitz WR, et al. Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux: a diagnostic approach. *Dig Dis Sci* 1979; 24:839.
29. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AL, et al. Comparison of airways responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984; 87:872.
30. Ghaed N, Stein MR. Assessment of a technique for scintigraphic monitoring of pulmonary aspiration of gastric contents in asthmatics with gastro-oesophageal reflux. *Am Allergy* 1979; 42:1079.
31. Jack CIA, Calverley PMA, Donnelly RJ, Tran J, Russel G, Hind CRK, Evans CC. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995; 50:201.
32. Harding SM. Recent clinical investigations of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2003; 115(suppl):39S.
33. Stein MR. Advances in the approach to gastroesophageal reflux (GER) and asthma. *J Asthma* 1999; 35:309.
34. Ricciardolo FL, Gaston B, Hunt J. Acid stress in the pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:610.
35. Visconti A, Cuttitta G, Insalaco G, Peralta G, Catania G, Trizzino A, Bonsignore G. Gastroesophageal reflux and nocturnal bronchoconstriction, In Oliveri D, Bianco S (eds) *Airway Obstruction and Inflammation. Progress Respir Res*, vol 24, Karger, Basel, 1990.
36. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111:1389.
37. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schetter-Duncan A, Liu MC. The effects of an inhaled β_2 -adrenergic agonist on lower esophageal function. A dose-response study. *Chest* 2001; 120:1184.
38. Pope CE. Acid reflux disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:656.
39. Bechard DE, Schubert ML. Gastroesophageal reflux-induced asthma: new insights. *Gastroenterology* 1998; 114:849.
40. Moore JG, Wolfe M. The relation of plasma gastrin to the circadian rhythm of gastric acid secretion in man. *Digestion* 1973; 9:97.
41. Allegra L. Bronchial asthma and GER. In Dal Negro RW, Allegra L (eds) *Pneumological aspects of gastroesophageal reflux*. Milano: Springer; 1999.
42. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110:1982.
43. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, et al. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:740.

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

Início << Índice Tipos de Asma
Anterior << Asma Noturna

Próximo >> Asma por Aspirina