



Asma Brônquica

Tipos de Asma

Asma e Refluxo Gastresofágiano

O refluxo gastresofágico é uma disfunção do esôfago inferior, caracterizada por lesão da mucosa esofágiana, 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 gastresofágiano (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.

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 gastresofágico 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.

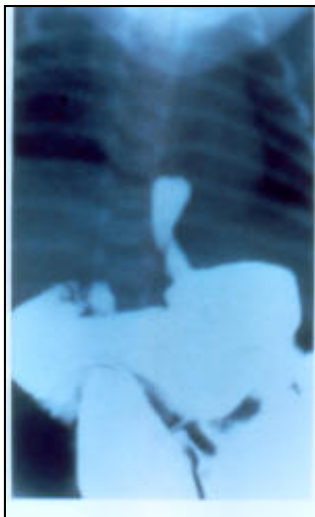
O segundo mecanismo decorre da hiper-responsividade brônquica não específica à provocação pela metacolina, histamina ou hiperventilação isocápnica (25,26) que se encontra exacerbada em pacientes com RAGE, como Pomari *et al.* (27) puderam evidenciar. Em outra publicação Hervé *et al.* (25) demonstraram que a estimulação ácida esofágica é capaz de agravar a asma por aumento da responsividade broncomotora a outro estímulo, por interação dos receptores esofágicos 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 esofágico 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 gastresofágico comprovado e com queda do PFE noturno no qual efetuaram medidas simultâneas, por um período de 24 horas, do pH esofágico 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 esofágico 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-sensíveis, 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. Appletron; 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 reponse 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](#)