



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA PNEUMOLOGIA

**PREVALÊNCIA DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR AVANÇADA
CANDIDATOS A TRANSPLANTE PULMONAR**

GUSTAVO ALMEIDA FORTUNATO

Porto Alegre

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA PNEUMOLOGIA

**PREVALÊNCIA DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR AVANÇADA
CANDIDATOS A TRANSPLANTE PULMONAR**

GUSTAVO ALMEIDA FORTUNATO

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Medicina - Pneumologia, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, para obtenção do grau de Mestre**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo F. Guerreiro Cardoso
Dr. Cristiano Feijó Andrade**

Porto Alegre

2008

FICHA CATALOGRÁFICA

Fortunato, Gustavo Almeida

Prevalência de refluxo gastroesofágico em pacientes com doença pulmonar avançada candidatos a transplante pulmonar / Gustavo Almeida Fortunato. - 2008.

44 f.

Orientadores: Prof. Dr. Paulo F. Guerreiro Cardoso;

Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Pós Graduação em Medicina - Pneumologia.

1. Refluxo gastroesofágico. 2. Transplante de pulmão. I. Cardoso, Paulo F. Guerreiro, orient. II. Andrade, Cristiano Feijó, orient. III. Título.

CDD: 616.24

DEDICATÓRIA

Dedico esta minha dissertação:

Aos meus pais Renato, Carmem e a minha irmã Caiza por incentivarem e proporcionarem a minha busca pelo aprendizado.

À Thaís pelo companheirismo e apoio em mais esta etapa.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

- A Dr. Paulo Cardoso, coordenador do Laboratório de Função Esofagiana da Santa Casa-POA pela paciência, constante incentivo à pesquisa e a acessibilidade, importantes para o início e manutenção deste trabalho.
- Agradeço a Dr. José J. Camargo, Chefe do serviço de transplante pulmonar Santa Casa-POA, pelo apoio técnico e financeiro indispensável para realização deste projeto.
- Agradeço a Dra. Mirna Machado pela disponibilidade e presteza para realização dos exames.
- Agradeço a Dra. Alice Zelmanowicz pela gentileza, sem a qual não conseguiria concluir os cálculos estatísticos.
- Agradeço a Dr. Sadi Schio, coordenador clínico do grupo de transplante pulmonar da Santa Casa-POA, pelo incentivo dado e pelo apoio durante todo o trabalho.
- Agradeço aos inesquecíveis colegas de Residência Rodrigo, Hylas e Fabíola que tanto favoreceram para a concretização desta obra.
- Agradeço ao colega Pablo Sánchez pelo empenho e amizade na formulação deste projeto.
- Agradeço à secretária do serviço de transplante pulmonar Santa Casa-POA, Kelly pela gentileza e simpatia com que atende a todos.
- Agradeço a Viviane, secretária do arquivo de transplantes do Hospital Dom Vicente Scherer, pela paciência com os pesquisadores que atormentam seu trabalho.

RESUMO

RESUMO

Objetivo: Avaliar o perfil funcional do esôfago e a prevalência de refluxo gastroesofágico (RGE) em pacientes candidatos a transplante pulmonar. Métodos: Foram analisados prospectivamente entre Junho de 2005 a Novembro de 2006, 55 pacientes candidatos a transplante pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Os pacientes foram submetidos a esofagomanometria estacionária e pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas de um e dois eletrodos antes de serem submetidos ao transplante pulmonar. Resultados: A esofagomanometria foi anormal em 80% dos pacientes e a pHmetria revelou RGE ácido patológico em 24%. Os sintomas digestivos apresentaram sensibilidade de 50% e especificidade de 61% para RGE. Noventa e quatro por cento dos pacientes com DPOC apresentaram alteração à manometria, sendo a hipotonia do esfíncter inferior o achado mais frequente (80%). Pacientes com bronquiectasias apresentaram a maior prevalência de RGE (50%). Conclusões: RGE é achado freqüente em pacientes com doença pulmonar avançada. Na população examinada, a presença de sintomas digestivos de RGE não foi preditiva de refluxo ácido patológico. A contribuição do RGE na rejeição crônica deve ser considerada e requer estudos posteriores para seu esclarecimento.

Palavras-chave: refluxo gastroesofágico; transplante pulmonar; manometria esofágica; pHmetria esofágica de 24 horas.

ABSTRACT

ABSTRACT

Objective: To assess the prevalence of gastro-esophageal reflux (GER) and esophageal motor profile in lung transplant candidates. Methods: Between July 2005 and November 2006, a prospective study was conducted in 55 candidates for lung transplantation. Patients underwent esophageal manometry and 24-hour pH testing before undergoing transplantation as an attempt to obtain the prevalence of reflux in this subset. Results: Abnormal esophageal manometry was documented in 80% of the patients and abnormal GER was documented in 24% of the patients. Reflux-related symptoms presented sensitivity and specificity of 50% and 61% for GER, respectively. Ninety-four per cent of the patients with COPD presented an abnormal esophageal manometry, and hypotensive lower esphincter was the most common finding (80%). Bronchiectasis patients presented the highest prevalence of GER (50%). Conclusions: GER is highly prevalent in end-stage lung disease. Reflux-related symptoms was not predictive of gastroesophageal reflux. The contribution of GER to chronic rejection and allograft dysfunction must be considered and needs to be addressed in future studies.

Key-words: gastroesophageal reflux, lung transplantation, esophageal manometry, 24-hour esophageal pH testing.

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| 1. RESUMO | |
| 2. ABSTRACT | |
| 3. LISTA DE FIGURAS | 14 |
| 4. LISTA DE TABELAS | 16 |
| 5. LISTA DE ABREVIATURAS | 18 |
| 6. REVISÃO DA LITERATURA | 20 |
| 7. OBJETIVOS | 26 |
| 8. ARTIGO CIENTÍFICO | 28 |
| 8.1. INTRODUÇÃO | 32 |
| 8.2. MÉTODOS | 33 |
| 8.3. RESULTADOS | 34 |
| 8.4. DISCUSSÃO | 39 |
| 9. REFERÊNCIAS | 43 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| 1. FIGURA 1: Curva de Sobrevida de pacientes transplantados | 24 |
| 2. FIGURA 2: Evolução da função pulmonar de paciente transplantado de pulmão submetido a funduplicatura | 24 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1: Doenças pulmonares de base nos 55 candidatos a transplante pulmonar | 34 |
| TABELA 2: Dados demográficos e funcionais de 55 pacientes candidatos a transplante pulmonar | 35 |
| TABELA 3: Achados da manometria esofágica e os respectivos percentuais de exames anormais distribuídos por doença pulmonar de base | 36 |
| TABELA 4: Achados da pHmetria agrupados conforme a presença de sintomas digestivos | 37 |
| TABELA 5: Achados da pHmetria distribuídos por patologia pulmonar | 38 |

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

- RGE** – Refluxo gastroesofágico
- UNOS** – *United Network for Organ Sharing*
- HLA** – Antígeno leucocitário humano
- SBO** – Síndrome da bronquiolite obliterante
- DPOC** – Doença pulmonar obstrutiva crônica
- FC** – Fibrose cística
- CPT** – Capacidade pulmonar total
- VR** – Volume residual
- CVF** – Capacidade vital forçada
- VEF1** – Volume expirado no primeiro segundo
- DCO** – Difusão de gás carbônico
- EEI** – Esfíncter esofágico inferior
- EES** – Esfíncter esofágico superior

REVISÃO DA LITERATURA

O Transplante pulmonar é a última opção de tratamento para determinadas doenças pulmonares em estágio avançado. Avanços na técnica cirúrgica, nos cuidados intensivos do pós-operatório, bem como nos métodos de preservação pulmonar e instituição de protocolos de cuidados com o doador permitem que, em centros de referência, a sobrevida chegue a 95% no pós-operatório imediato e situe-se entre 70% e 75% no primeiro ano após transplante (1). Por outro lado, a sobrevida em 5 anos permanece ainda ao redor de 50%, cifra inferior a obtida nos transplantes cadavéricos de rim (68%) e coração (63%) para o mesmo período segundo fontes da *United Network for Organ Sharing* (UNOS) (2). A mortalidade tardia tem sido atribuída em especial ao processo de rejeição crônica e deterioração progressiva da função pulmonar que esses pacientes desenvolvem a longo prazo. Desde 1993, o termo Síndrome da Bronquiolite Obliterante (SBO) tem sido utilizado para descrever a deterioração clínica na função pulmonar pós-transplante, a qual não pode ser explicada por estenose da anastomose, infecção ou rejeição aguda (2). A SBO é fator de risco para desenvolvimento da alteração histopatológica da bronquiolite obliterante que por si, é um fator limitante de expectativa de vida nos receptores de transplante pulmonar, uma vez que responde por 30% dos óbitos pós-transplante pulmonar após o 3º ano de sobrevida. Uma vez estabelecido o diagnóstico de bronquiolite obliterante, apenas 40% dos pacientes sobreviverão 5 anos (2, 3). Várias causas têm sido propostas para tal afecção, a qual pouco responde a imunossupressão e usualmente possui curso irreversível após instalada. O desenvolvimento da SBO apresenta associação com pneumonite por citomegalovirus, número de episódios e precocidade de rejeição aguda e a antigenicidade contra HLA (3). Entre outras, a determinação da relação causal entre o refluxo gastroesofágico (RGE) e o aparecimento de SOB (3) ainda encontra-se

em fase de estudo. Histologicamente duas formas de bronquiolite obliterante têm sido identificadas em transplantados de pulmão. Uma forma é relativamente acelular e restringe-se a um processo fibroso limitado ao bronquíolo terminal e a segunda que está associada à microaspiração, é representada por um processo inflamatório celular focal que estende-se até o espaço alveolar (4).

Existem fortes evidências sugerindo um aumento da incidência do RGE após o transplante pulmonar, provavelmente devido a diferentes fatores, como: o uso de ciclosporina A, de prednisona, lesão do nervo vago, desnervação pulmonar e até mesmo a pneumonectomia em si (1, 2, 5). Apesar de tais observações, ainda permanece incerto a parcela de contribuição e importância de cada um destes fatores isoladamente ou a sua associação.

Embora muitas medicações pós-transplante apresentem reconhecidos efeitos adversos gastrointestinais, a presença de RGE não tem sido encontrada com frequência elevada em receptores de outros órgãos como o rim (5), nos quais utilizam imunossuppressores semelhantes.

Berokwitz et al em 1995 (6) demonstraram que as alterações gastrointestinais são frequentes em receptores de transplante pulmonar, chegando a encontrar nestes, até 42% de gastroparesia sintomática. Este estudo retrospectivo revelou que, durante um seguimento de três anos, 44% dos pacientes desenvolviam SBO, sugerindo a microaspiração como possível causa. Mais recentemente outros trabalhos têm confirmado a associação de alterações gastrointestinais, em especial o RGE com o desenvolvimento de SOB (1, 2, 7-9) . O principal impacto desta

associação baseia-se na possibilidade de confirmar-se a relação causal entre uma doença benigna, curável, não imunológica e não infecciosa à deterioração pulmonar e à mortalidade tardia pós-transplante.

O crescente interesse na avaliação do RGE provém de estudos que demonstraram melhora da função pulmonar em pacientes com SBO que receberam tratamento específico para para RGE. Davis et al (2) trataram cirurgicamente com funduplicatura, pacientes com RGE que preenchiam os critérios para SBO e notaram melhora em 61% deles, sendo que 81% destes deixaram de preencher os critérios de SBO. Cantu et al em 2004 (3), em estudo semelhante, avaliaram receptores pulmonares com SBO que foram submetidos a funduplicatura e notaram que os pacientes que eram submetidos precocemente ao tratamento cirúrgico (dentro dos primeiros 90 dias pós-transplante) apresentavam maior ganho funcional quando comparados com os pacientes submetidos ao procedimento mais tardiamente (após 90 dias do transplante), sugerindo que o tratamento cirúrgico precoce seria superior ao tratamento clínico com antiácidos somente e ao tratamento cirúrgico tardio. Apesar de ausência de significância estatística devido ao pequeno número de pacientes, dados na literatura chamam a atenção para uma melhor sobrevida dos receptores de transplante pulmonar sem a presença de RGE, cujas cifras são similares àquelas de transplante de rim e coração (Figura 1) (9).

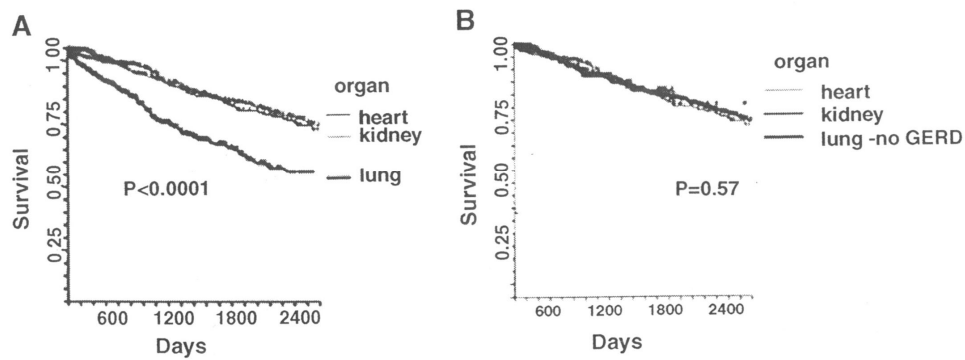


Figura 1: (A) Curva de sobrevida para pacientes transplantados de pulmão, coração e rim. (B) Curva de sobrevida quando analisado apenas transplantados de pulmão sem refluxo gastroesofágico.(9)

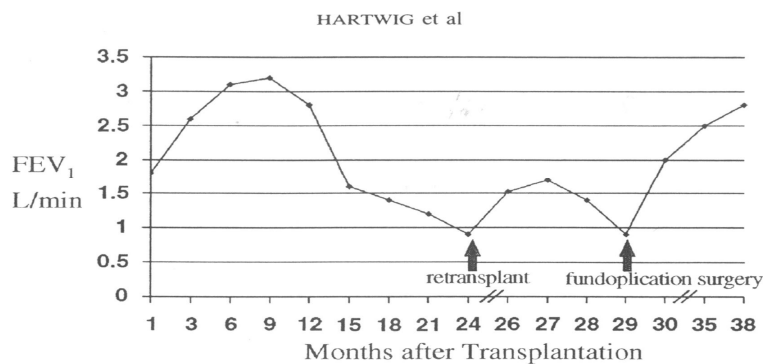


Figura 2: Evolução da função pulmonar de um paciente submetido a transplante pulmonar e retransplante, passando a apresentar uma melhora da função pulmonar após correção cirúrgica da doença do refluxo gastroesofágico.(9)

Hartwig et al relataram recentemente um caso de transplante pulmonar em que o receptor desenvolvera SBO por duas vezes, necessitando de retransplante, passando a apresentar uma melhora significativa após funduplicatura como tratamento cirúrgico do RGE (Figura 2) (9). Os mesmos autores em 2006 publicaram estudo experimental mostrando evidências de que

aspirações repetidas levam a alteração histopatológica pulmonar compatível com fibrose e bronquiolite obliterante (10).

O RGE é uma doença cosmopolita, relacionada a fatores ambientais que variam conforme a população estudada. Estudos norte-americanos demonstraram que 11% de sua população apresenta os sintomas diariamente e 33%, a intervalos de até 72 horas (3). Ademais, existem evidências consistentes de que o RGE possui papel importante na fisiopatologia de doenças respiratórias, tais como asma (11), fibrose cística (12) e fibrose pulmonar idiopática (13). De acordo com Young et al (7), dentre os pacientes que aguardam transplante pulmonar a prevalência de RGE é de 35%, aumentando para 65% após o transplante, sendo que apenas 20% destes são sintomáticos. Estudos retrospectivos realizados no Laboratório de Função Esofagiana do Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre, demonstraram o perfil da esofagomanometria e pHmetria de 24 horas em pacientes com manifestações respiratórias do RGE e confirmaram os dados da literatura (14).

Apesar da presença de fortes evidências sobre a associação do RGE e o surgimento da SBO, ainda não existe consenso na literatura sobre uma avaliação efetiva pré-transplante para a detecção do RGE nem para seu tratamento cirúrgico.

OBJETIVOS

GERAL

- Avaliar a prevalência e características do RGE em pacientes candidatos a transplante pulmonar.

ESPECÍFICOS

- Avaliar prospectivamente a prevalência global de alterações funcionais do esôfago em grupo de candidatos a transplante pulmonar e estratificá-las conforme a doença pulmonar de base.
- Correlacionar os achados da pHmetria ambulatorial de 24 horas com os da avaliação funcional esofagiana por esofagomanometria nos pacientes candidatos a transplante pulmonar.
- Correlacionar a presença de sintomas digestivos de refluxo com os achados da pHmetria ambulatorial de 24 horas e manometria esofágica nos pacientes candidatos a transplante pulmonar.

ARTIGO CIENTÍFICO

Prevalência de Refluxo Gastroesofágico em Pacientes com Doença Pulmonar Avançada Candidatos a Transplante Pulmonar

Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Lung Transplant Candidates with End-Stage Lung Disease

Gustavo A. Fortunato¹, Mirna Mota Machado², José Carlos Felicetti³, José J. Camargo⁴
Cristiano Feijó Andrade⁵ e Paulo F. Guerreiro Cardoso⁶

1. Mestre em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

2. Médica do Laboratório de Motilidade Digestiva da Santa Casa de Porto Alegre; aluna do Programa de Pós-Graduação em Pneumologia (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul

3. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Pós-doutorado em Cirurgia Torácica, Universidade de Toronto, Canadá; Cirurgião torácico do Hospital da Criança Santo Antonio, Santa Casa de Porto Alegre e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

4. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Professor Assistente, Departamento de Cirurgia, Disciplina de Cirurgia Torácica, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre; Cirurgião torácico do Pavilhão Pereira Filho e Diretor Médico do Hospital da Criança Santo Antonio, Santa Casa de Porto Alegre

5. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Professor Adjunto, Departamento de Cirurgia, Disciplina de Cirurgia Torácica, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre; Chefe do Departamento de Cirurgia Torácica do Pavilhão Pereira Filho; Diretor Médico e do Programa de Transplantes Pulmonares, Hospital Dom Vicente Scherer, Santa Casa de Porto Alegre

6. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Professor Associado, Departamento de Cirurgia, Disciplina de Cirurgia Torácica, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre; Cirurgião torácico do Pavilhão Pereira Filho e Médico do Laboratório de Motilidade Digestiva da Santa Casa de Porto Alegre

Realizado no Laboratório de Motilidade Digestiva do Pavilhão Pereira Filho e Departamento de Cirurgia Torácica, Programa de Transplantes Pulmonares, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre; Departamento de Cirurgia, Disciplina de Cirurgia Torácica, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre e Pós-graduação em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS

RESUMO

Objetivo: Avaliar o perfil funcional do esôfago e a prevalência de refluxo gastroesofágico (RGE) em pacientes candidatos a transplante pulmonar. Métodos: Foram analisados prospectivamente entre Junho de 2005 a Novembro de 2006, 55 pacientes candidatos a transplante pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Os pacientes foram submetidos a esofagomanometria estacionária e pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas de um e dois eletrodos antes de serem submetidos ao transplante pulmonar. Resultados: A esofagomanometria foi anormal em 80% dos pacientes e a pHmetria revelou RGE ácido patológico em 24%. Os sintomas digestivos apresentaram sensibilidade de 50% e especificidade de 61% para RGE. Noventa e quatro por cento dos pacientes com DPOC apresentaram alteração à manometria, sendo a hipotonia do esfíncter inferior o achado mais frequente (80%). Pacientes com bronquiectasias apresentaram a maior prevalência de RGE (50%). Conclusões: RGE é achado freqüente em pacientes com doença pulmonar avançada. Na população examinada, a presença de sintomas digestivos de RGE não foi preditiva de refluxo ácido patológico. A contribuição do RGE na rejeição crônica deve ser considerada e requer estudos posteriores para seu esclarecimento.

Palavras-chave: refluxo gastroesofágico; transplante pulmonar; manometria esofágica; pHmetria esofágica de 24 horas.

ABSTRACT

Objective: To assess the prevalence of gastro-esophageal reflux (GER) and esophageal motor profile in lung transplant candidates. Methods: Between July 2005 and November 2006, a prospective study was conducted in 55 candidates for lung transplantation. Patients underwent esophageal manometry and 24-hour pH testing before undergoing transplantation as an attempt to obtain the prevalence of reflux in this subset. Results: Abnormal esophageal manometry was documented in 80% of the patients and abnormal GER was documented in 24% of the patients. Reflux-related symptoms presented sensitivity and specificity of 50% and 61% for GER, respectively. Ninety-four per cent of the patients with COPD presented an abnormal esophageal manometry, and hypotensive lower esphincter was the most common finding (80%). Bronchiectasis patients presented the highest prevalence of GER (50%). Conclusions: GER is highly prevalent in end-stage lung disease. Reflux-related symptoms was not predictive of gastroesophageal reflux. The contribution of GER to chronic rejection and allograft dysfunction must be considered and needs to be addressed in future studies.

Key-words: gastroesophageal reflux, lung transplantation, esophageal manometry, 24-hour esophageal pH testing.

INTRODUÇÃO

Os avanços na técnica cirúrgica, nos métodos de preservação pulmonar e cuidados intensivos no pós-operatório, e protocolos específicos para cuidados com doadores, permitem uma sobrevida de 95% no período pós-operatório imediato do transplante pulmonar, mantendo-se entre 70% e 75% no primeiro ano após transplante. Por outro lado, a sobrevida em 5 anos permanece sendo 50%, cifra inferior a obtida nos transplantes cadavéricos de rim (68%) e coração (63%) (2). A mortalidade tardia nos receptores de transplante pulmonar tem sido atribuída a uma deterioração progressiva da função pulmonar causada pela bronquiolite obliterante. Introduzido em 1993 (2), o termo síndrome da bronquiolite obliterante (SBO) tem sido utilizado para descrever uma deterioração na função pulmonar pós-transplante que não possa ser explicada por estenose da anastomose brônquica, infecção ou rejeição aguda. Apesar de várias causas propostas para SBO, algumas delas possuem hoje associações bem estabelecidas, tais como pneumonite por citomegalovírus, número, precocidade dos episódios de rejeição aguda e a antigenicidade contra HLA(3). Entre outras causas, a determinação de relação causal com o refluxo gastroesofágico (RGE) tem recebido considerável atenção. Estudos recentes têm demonstrado a melhora da função pulmonar dos pacientes com SBO que foram submetidos a funduplicatura, despertando assim o interesse na avaliação do RGE como possível agente causal da SBO (1-3, 7).

Fundamentado na necessidade de obterem-se dados sobre a presença de RGE em pacientes candidatos a transplante pulmonar no Brasil, este estudo avaliou a prevalência e as características do RGE em pacientes candidatos a transplante pulmonar, correlacionando os achados da pHmetria ambulatorial de 24 horas com os da avaliação funcional esofágica por esofagomanometria. À partir da obtenção destes, serão desenhados novos estudos com o objetivo de avaliar-se a incidência de refluxo pós-transplante, bem como sua potencial associação com a disfunção tardia do enxerto.

MÉTODOS

O protocolo de estudo clínico foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (protocolo 065/05). Entre Junho de 2005 e Novembro de 2006, foram avaliados 55 pacientes candidatos a transplante pulmonar na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Os pacientes foram avaliados prospectivamente com esofagomanometria estacionária e pHmetria ambulatorial de 24 horas. Os critérios de exclusão foram história pregressa de cirurgia gastrointestinal, candidatos a retransplante e pacientes em curso de processo infeccioso agudo. Na entrevista que antecedia o exame, os pacientes assinaram um termo de consentimento pós-informado, sendo questionados quanto a presença de sintomas gastrointestinais, tais como pirose, disfagia, epigastralgia e regurgitação, além das informações pertinentes à doença de base. Foi solicitado aos pacientes a suspensão de inibidores de bomba de prótons pelo menos 72 horas e anti-histamínicos 48 horas antes do exame. A esofagomanometria estacionária foi realizada com cateter de 6 canais de pressão (Synectics-Suécia) com 3 canais radiais distais e 3 proximais distando 5 cm cada, perfundido por bomba pneumohidráulica capilar (Mui Scientific[®], Mississauga-Canada). As pressões foram obtidas por polígrafo digital (Polygraph[®], Synectics-Suécia) conectado a computador pessoal contendo programa de leitura das pressões em tempo real (Polygram[®]-Synectics-Suécia). O cateter foi introduzido por via nasoesofagiana utilizando-se a técnica de remoção lenta do cateter (*station pull through*), com localização, e mensuração da pressão dos esfíncteres e análise do perfil motor do corpo esofágico utilizando-se parâmetros de normalidade determinados previamente (15). Imediatamente após o término da esofagomanometria, um cateter de pHmetria com um ou dois eletrodos semi-descartável de antimônio (Zynectics[®]-Suécia ou Alácer Biomédica-São Paulo), foi passado por via nasoesofagiana, sendo posicionado o eletrodo distal a 5cm acima do limite superior do esfíncter esofágico inferior, o qual fora previamente localizado pela esofagomanometria. Nos catéteres com dois eletrodos, a distância entre o eletrodo proximal e distal foi de 15 cm. O eletrodo foi conectado a um aparelho portátil (Mk III, Synectics-Suécia), com o qual o paciente permanecia por 24 horas consecutivas, durante as quais os pacientes anotavam em diário os horários de refeições e do decúbito. Ao final da pHmetria, os dados eram transferidos para um computador pessoal contendo o programa de análise (Esophogram[®],

Synectics-Suécia). Os parâmetros analisados e o escore utilizado foram os descritos por Johnson & DeMeester (16).

Análise estatística foi realizada utilizando programa SPSS[®] versão 12.0. Teste T de Student foi utilizado quando pôde-se observar distribuição normal na variável, teste de Kruskal-Wallis seguido por Teste U de Mann-Whitney foram utilizados para comparações de variáveis contínuas. As análises foram realizadas no total dos pacientes e entre os subgrupos divididos por patologia que obtinham número maior que 5. Significância estatística foi considerada para valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Os dados relativos a distribuição dos sintomas digestivos e função pulmonar estão descritos nas Tabelas 1 e 2. Vinte e três pacientes (42%) possuíam sintomas digestivos sendo em sua maioria portadores de DPOC ou fibrose pulmonar. Todos os pacientes completaram satisfatoriamente o exame manométrico, enquanto 53 pacientes (96%) completaram o exame de pHmetria. Destes, 40 exames foram realizados com cateter de pHmetria de 1 canal e 13 exames com cateter de 2 canais.

Tabela 1: Doenças pulmonares de base nos 55 pacientes candidatos a transplante pulmonar

| Doença | N | % |
|--------------------|----|------|
| DPOC | 17 | 31% |
| Fibrose | 17 | 31% |
| Bronquiectasia | 7 | 13% |
| Pneumoconiose | 8 | 15% |
| Fibrose Cística | 3 | 5% |
| Linfangiomiomatose | 3 | 5% |
| Total | 55 | 100% |

DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Tabela 2: Dados demográficos e funcionais de 55 pacientes candidatos a transplante pulmonar*

| Patologia | Idade | F/M | CPT% | VR% | CVF% | VEF ₁ % | DLCO% | |
|----------------|-------|-----|------|-----|------|--------------------|-------|----|
| DPOC | 54 | 9/8 | 90 | 173 | 50 | 24 | 37 | |
| Fibrose | | 62 | 9/8 | 49 | 46 | 49 | 53 | 26 |
| Pneumoconiose | | 40 | 0/8 | 44 | 75 | 25 | 2 | 34 |
| Bronquiectasia | | 41 | 3/4 | 44 | 103 | 39 | 20 | 40 |
| Outros | 30 | 4/2 | 57 | 135 | 48 | 27 | 28 | |

* *Valores medianos (mínimo e máximo)*

*F/M = razão entre sexos feminino/masculino; DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
CPT = Capacidade Pulmonar Total; VR=Volume Residual; CVF=Capacidade Vital Forçada; VEF₁=volume expiratório forçado no 1º segundo; DLCO = Difusão de CO*

A extensão média do esôfago (incluindo os esfíncteres) medida pela manometria foi de 28,1±2,4cm. A manometria foi considerada anormal em 44 (80%) pacientes, sendo que destes, 25 (57%) eram assintomáticos e 19 (43%) apresentavam sintomas típicos de RGE. A hipotonia do esfíncter esofágico inferior foi a alteração mais comumente encontrada (30 pacientes; 54%), sendo que a média do tônus do esfíncter esofágico inferior em todos os pacientes estudados foi 12±4,7mmHg, não havendo diferença significativa entre os pacientes sintomáticos e assintomáticos (14±5,1mmHg e 12±4,6mmHg, respectivamente, p>0,05). Quatorze por cento (n=8) apresentaram hipotonia do esfíncter esofágico superior sem alterações detectáveis da coordenação faríngea-cricofaríngea. A análise dos achados manométricos agrupados por doença de base identificou um maior número de exames anormais em pacientes portadores de DPOC em relação às demais doenças (Tabela 3).

Tabela 3: Achados da manometria esofágica e os respectivos percentuais de exames anormais distribuídos por doença pulmonar de base

| Variável | DPOC | Fibrose | Pneumoconiose | Bronquiectasia | Outros |
|---------------------|---------|---------|---------------|----------------|--------|
| Tônus EEI (mmHg) | 11 | 14.8 | 11.5 | 10 | 15.9 |
| Tônus EES (mmHg) | 63 | 82 | 57 | 89 | 82 |
| Testes anormais (%) | 16(94%) | 13(76%) | 7(88%) | 5(71%) | 3(50%) |
| Hipotonia EEI (%) | 12(71%) | 6(35%) | 6(75%) | 4(57%) | 2(33%) |
| Hipotonia EES (%) | 3(18%) | 3(18%) | 0(0%) | 1(14%) | 1(17%) |

DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EEI = Esfíncter esofágico inferior(normal de 14-40 mm Hg)

EES = Esfíncter esofágico superior EES (normal de 40-180 mm Hg)

A presença de sintomas digestivos relacionados a RGE foi observada em 23 pacientes (42%). Destes, 9 (39%) apresentavam dor retro-esternal e 23 (96%) pirose. A pHmetria foi anormal em 34% (n=18) destes pacientes, sendo que 12 (23%) apresentaram RGE ácido patológico e em 6 (12,5%) houve redução quantitativa dos episódios de refluxo, sugerindo a possibilidade de hipocloridria, coexistência de RGE alcalino ou de ablação ácida farmacológica residual. Quanto a presença de sintomas digestivos, a sensibilidade e especificidade da pHmetria para RGE foram de 50% e 61% respectivamente, neste grupo, com valor preditivo positivo de 27% e negativo de 81%. A sensibilidade e a especificidade dos sintomas digestivos em relação aos resultados da esofagomanometria, foram respectivamente 43% e 64%, com valor preditivo positivo de 83% e negativo de 22%. Os resultados da pHmetria conforme a presença de sintomas digestivos ou não estão sumarizados na Tabela 4. Apenas 5 pacientes (9%) apresentaram pHmetria anormal sem anormalidade detectável à manometria, enquanto que outros 6 pacientes (11%) não apresentaram qualquer tipo de alteração tanto na manometria quanto na pHmetria. Nos indivíduos submetidos a pHmetria com catéter de 2 eletrodos, o número de episódios de refluxo ácido que atingiram o eletrodo proximal, foi porcentualmente maior nos pacientes com sintomas digestivos do que nos assintomáticos. Os achados da pHmetria esofágica estão descritos na Tabela 4 e 5. Os resultados da pHmetria distribuídos pelas doenças pulmonares de base, revelaram que nenhuma doença apresentou mediana do

escore de DeMeester acima da faixa normal (pontuação de 14,95), a despeito dos pacientes com bronquiectasias terem apresentado o maior número de pHmetrias anormais (Tabela 5).

Tabela 4: Achados da pHmetria agrupados conforme a presença de sintomas digestivos

| Variável | Normal | Todos (n=53) | | Sintomáticos (n=22) | | Assintomáticos (n=31) | |
|-----------------------------|---------|--------------|---------|---------------------|---------|-----------------------|--------|
| | | Resultado | n (%) | Resultado | n (%) | Resultado | n (%) |
| % Tempo total | < 4,2 | 1,1 | 11(21%) | 1,2 | 5(23%) | 0,9 | 6(19%) |
| %Tempo ortostatismo | < 6,3 | 1,6 | 8(15%) | 1,8 | 23(23%) | 1,4 | 3(10%) |
| % Tempo posição supina | < 1,5 | 0,1 | 11(21%) | 0,1 | 6(27%) | 0,1 | 5(16%) |
| Número episódios | < 50 | 30 | 13(25%) | 30,5 | 5(23%) | 30 | 8(26%) |
| Número episódios>5min | < 3 | 0 | 7(13%) | 0 | 3(14%) | 0 | 4(13%) |
| Episódio mais longo | <9,2min | 3 | 11(21%) | 3 | 6(27%) | 3 | 6(19%) |
| Escore DeMeester | < 15 | 5,5 | 12(23%) | 5,7 | 6(27%) | 5,5 | 6(19%) |
| Número episódios (proximal) | - | 7 | | 7 | | 7,5 | |
| % episódios (proximal) | - | 27 | | 37 | | 22,5 | |

* *Valores medianos das variáveis da pHmetria*

Tabela 5: Achados da pHmetria distribuídos por patologia pulmonar

| Variável | Normal | DPOC | | Fibrose | | Pneumoconiose | | Bronquiectasia | | Outros | |
|------------------------|---------|-----------|--------|-----------|--------|---------------|--------|----------------|--------|-----------|--------|
| | | Resultado | n(%) | Resultado | n(%) | Resultado | n(%) | Resultado | n(%) | Resultado | n(%) |
| % Tempo total | < 4,2 | 0,8 | 3(19%) | 0,7 | 2(12%) | 1,35 | 2(25%) | 2,65 | 2(33%) | 1,5 | 2(33%) |
| %Tempo ortostatismo | < 6,3 | 1,25 | 3(19%) | 1,6 | 3(18%) | 1,4 | 1(13%) | 2,15 | 1(17%) | 1,7 | 0(0%) |
| % Tempo posição supina | < 1,5 | 0,1 | 3(19%) | 0 | 1(6%) | 0,05 | 2(25%) | 3,2 | 3(50%) | 0,5 | 2(33%) |
| Número episódios | < 5 | 22,5 | 5(31%) | 27 | 4(24%) | 29,5 | 2(25%) | 44 | 2(33%) | 30,5 | 0(0%) |
| Número episódios>5 min | < 3 | 0 | 2(13%) | 0 | 2(12%) | 0,5 | 0(0%) | 0 | 1(17%) | 0 | 2(33%) |
| Episódio mais longo | <9,2min | 2 | 3(19%) | 3 | 2(12%) | 5,5 | 2(25%) | 4 | 2(33%) | 2,5 | 2(33%) |
| Escore DeMeester | <15 | 4,1 | 3(19%) | 4,3 | 2(12%) | 7,6 | 2(25%) | 13,8 | 3(50%) | 7,3 | 2(33%) |

* Valor da variável na pHmetria apresentado em mediana

DISCUSSÃO

O transplante pulmonar é o tratamento de eleição para doenças pulmonares em estágio avançado. Não obstante, os avanços em imunossupressão e nos cuidados pós-operatórios, um dos fatores limitantes da sobrevida em 5 anos continua sendo a bronquiolite obliterante, um processo crônico irreversível de fibrose da via aérea distal com progressiva obstrução do fluxo aéreo. A entidade tem sua expressão clínica representada pela síndrome da bronquiolite obliterante (SBO), caracterizada por perda do VEF1 igual ou superior a 20% em relação à melhor espirometria pós-transplante, a qual não pode ser atribuída a infecção, rejeição aguda ou estenose da anastomose (4). A SBO atualmente é responsável por 30% das mortes relacionadas após o terceiro ano pós-transplante pulmonar, chegando a acometer entre 50% e 60% de todos os receptores de transplante pulmonar além do 5º ano pós-transplante (17). A incidência de SBO em 3 anos após transplante pulmonar em nossa instituição é similar à da literatura (31%) pós-transplante (dados não publicados). Dentre os fatores que contribuem para a instalação e progressão da SBO destacam-se as lesões mediadas imunologicamente. Apesar dos avanços obtidos na imunossupressão ao longo dos anos, a sobrevida tardia do transplante pulmonar permanece inalterada, favorecendo a hipótese de que fatores não-imunológicos possam estar envolvidos. A presença de microaspiração secundária ao RGE tem sido postulada como fator contribuinte na gênese da SBO (4). Davis et al (2), em análise retrospectiva de receptores de transplante pulmonar demonstraram que, evolutivamente, a função pulmonar dos receptores era melhor nos que não apresentavam RGE, ou naqueles com refluxo tratado precocemente se comparados aos transplantados que permaneciam com RGE após o transplante. Os mesmos autores descreveram que receptores sem refluxo patológico ou submetidos ao tratamento precoce do RGE, apresentavam mortalidade em 5 anos semelhante à dos receptores de transplante cardíaco e renal. Estudos experimentais também descrevem a associação entre RGE e desenvolvimento de fibrose da via aérea distal após transplante pulmonar (9). O impacto do RGE em outras doenças respiratórias é notório. Recentemente, em estudo prospectivo e randomizado demonstramos que o tratamento do RGE com bloqueador de bomba protônica melhorou significativamente a qualidade de vida e o índice de sintomas em pacientes asmáticos com RGE (18).

Histologicamente, duas formas de bronquiolite obliterante têm sido identificadas em transplantados de pulmão. Uma relativamente acelular, restringindo-se a um processo fibroso limitado ao bronquíolo terminal e outra que está associada à microaspiração, representada por um processo inflamatório celular focal que estende-se até o espaço alveolar (8).

Mecanismos de defesa, tais como reflexo de tosse e a atividade mucociliar, estão frequentemente alterados em receptores de transplante pulmonar. A depuração mucociliar apresenta uma atividade reduzida em até 15% do normal nesta população, fato este que pode justificar que mesmo exposições curtas do enxerto ao conteúdo gástrico podem resultar em intensa reação inflamatória e fibrose. Além de causar injúria por ação direta, o conteúdo gástrico também pode estar envolvido na resposta imune ao enxerto aumentando a resposta inflamatória local (9). Em adição, outros fatores tem sido descritos experimentalmente como contribuintes para a redução da velocidade do transporte mucociliar, tais como a transecção brônquica e uso de ciclosporina-A, ambos denominadores comuns nos transplantes pulmonares (19, 20).

No presente estudo, investigamos a prevalência de RGE e de alterações manométricas na população de pacientes com doença pulmonar avançada, candidatos a transplante pulmonar numa tentativa de, posteriormente poder-se avaliar o impacto do RGE no desempenho tardio do enxerto pós-transplante pulmonar. Na população examinada, a prevalência de RGE ácido patológico foi de 23%, algo inferior às relatadas na literatura [32% (8) e 35% (7)], fatos estes que podem ser função da pequena amostra examinada em nosso estudo. Recentemente, D'Ovidio et al (21) descreveram a hipotonia do EEI como o achado manométrico mais freqüente nestes pacientes (72% dos casos). Quando estratificados por doença pulmonar, os mesmos autores encontraram hipotonia do EEI em 71% dos pacientes com DOPC, e 54% dos portadores de fibrose pulmonar idiopática, achados algo similares aos que observamos (71% e 35%, respectivamente). A presença de RGE estratificado por doença pulmonar, revelou uma prevalência de 19% entre os portadores de DPOC, e 32% entre os portadores de fibrose pulmonar idiopática (8). Na população geral de pacientes portadores de DPOC, a prevalência também varia entre 30% e 40% (22). Quanto à correlação entre sintomas e refluxo em candidatos a transplante pulmonar, esta tem sido descrita em 42% dos pacientes sintomáticos

e 14% dos assintomáticos (4, 8). Assim como Young et al (7), nossa amostra também não demonstrou associação entre refluxo e alterações à esofagomanometria em pacientes com doença pulmonar avançada.

Outras manifestações respiratórias também podem acompanhar-se de dismotilidade esofágica. Em estudo recente realizado em nosso Laboratório de Motilidade Digestiva, dentre os 622 portadores de manifestações respiratórias com e sem sintomas digestivos de RGE, observou-se dismotilidade do corpo do esôfago em 186 (30%) esofagomanometrias. A prevalência de anormalidade no corpo do esôfago, foi superior nos exames dos asmáticos com e sem sintomas digestivos (32,7%), quando comparada aos demais, enquanto que 42% das esofagomanometrias de pacientes com sintomas digestivos de RGE apresentaram dismotilidade no corpo do esôfago (14, 23). A prevalência de RGE na população de pacientes candidatos a transplante pulmonar possui importância, uma vez que define o perfil fisiológico do esôfago nesta população possibilitando uma comparação destes resultados com a evolução e mortalidade tardias pós-transplante pulmonar. Quando analisados os dados da pHmetria de dois eletrodos, observou-se que os pacientes sintomáticos eram os que mais apresentavam exposição ao refluxo ácido no eletrodo proximal, como já descrito por D'Ovidio et al (8). A avaliação com pHmetria de dois eletrodos desta população de pacientes é útil, por ser capaz de detectar episódios de refluxo que atingem o esôfago proximal, sugerindo a possibilidade de microaspiração. Este achado foi analisado por Jack et al (24), que demonstraram a presença de microaspiração em asmáticos com RGE através de pHmetria intratraqueal prolongada. Entretanto, tais achados devem ser analisados com cautela uma vez que, ao contrário dos dados obtidos no eletrodo distal, não há padrão de normalidade estabelecido para a pHmetria no eletrodo proximal. Ademais, a possibilidade de deslocamento cranial do eletrodo proximal com as deglutições frequentemente causam artefatos de captação que dificultam ainda mais a interpretação dos dados. A ablação ácida farmacológica destes pacientes não tem alterado significativamente a sua evolução, sugerindo que outros fatores como o refluxo alcalino possam estar envolvidos na etiopatogenia das alterações no enxerto(21). Nosso estudo demonstra que 30% das pHmetrias anormais apresentavam redução significativa ou ausência de RGE ácido, sugerindo a hipótese da coexistência de RGE alcalino ou misto. Outros meios diagnósticos mais acurados como a bioimpedância que detecta o RGE pelo fluxo esofágico e

não pela alteração de pH, podem no futuro apresentar informações adicionais.

Uma dificuldade inerente a avaliação prospectiva do RGE em candidatos a transplante pulmonar é a necessidade de estudos com grande número de pacientes para que haja poder estatístico, uma vez que o escore de DeMeester na população normal possui um grande desvio-padrão . Uma forma de contornar-se este problema é empreenderem-se estudos multicêntricos. De fato, a prevalência de RGE na população de pacientes candidatos ao transplante pulmonar parece ser maior do que na população geral, que varia em torno de 5% (22), e sua correlação com o desenvolvimento de rejeição pulmonar crônica pós-transplante ainda deve ser melhor estudada.

Concluimos que, neste estudo a prevalência de RGE ácido nos candidatos a transplante pulmonar foi superior à da população geral, sendo que nesta população a presença de sintomas não foi preditiva de RGE nem de alterações à esofagomanometria. A maior prevalência de RGE ocorreu em pacientes com bronquiectasias, enquanto que as alterações à esofagomanometria prevaleceram nos portadores de DPOC, nos quais a hipotonia do esfíncter esofágico inferior foi a mais frequentemente encontrada.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Santa Casa de Porto Alegre e à Pós-graduação em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (professor José S. Moreira e secretário Sr.Marco Aurélio) pelo fornecimento dos catéteres de pHmetria utilizados neste estudo e à Dra. Alice Zelmanowicz pela análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. Hadjiliadis D, Duane Davis R, Steele MP, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Clin Transplant*. 2003;17(4):363-8.
2. Davis RD Jr, Lau CL, Eubanks S, et al. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(3):533-42.
3. Cantu 3rd E, Appel 3rd JZ, Hartwig MG, et al. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(4):1142-51.
4. D'Ovidio F, Keshavjee S. Gastroesophageal reflux and lung transplantation. *Dis Esophagus*. 2006;19(5):315-20.
5. Logan AJ, Morris-Sti GJ, Bowrey DJ, Jurewicz WA. Upper gastrointestinal complications after renal transplantation: a 3-yr sequential study. *Clin Transplant*. 2002;16:163.
6. Berkowitz N, Schulman LL, McGregor C, Markowitz D. Gastroparesis after lung transplantation. *Chest*. 1995;108:1602-07.
7. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest*. 2003;124(5):1689-93.
8. D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(4):1254-60.
9. Hartwing MG, Appel JZ, Davis RD. Antireflux surgery in the setting of lung transplantation: strategies for treating gastroesophageal reflux disease in a high-risk population. *Thorac Surg Clin*. 2005;15(3):417-27.
10. Hartwing MG, Appel JZ, Li B, et al. Chronic aspiration of gastric fluid accelerates pulmonary allograft dysfunction in rat model of lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(1):209-17.
11. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest*. 1997;111:1389-402.
12. Feigelson J, Girault F, Pecuau Y. Gastro-esophageal reflux and esophagitis in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:989-90.
13. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1804-8.
14. Ribeiro I, Hetzel JL, Camargo JJP, Felicetti JC, Cardoso PFG. PHmetria esofagiana de 24 horas na investigação dos pacientes com sintomas respiratórios. *J Pneumol*. 2000;26(Supl 3):16.
15. Barros IJ, Felicetti JC, Camargo JJP, Cardoso PFG. Parâmetros de normalidade para esofagomanometria [abstract]. *J Pneumol*. 1995;21(supl 1):19.
16. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974;62(4):325-32.
17. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report-2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(8):880-92.

18. Santos L, Ribeiro I, Sánchez P, Hetzel J, Felicetti J, Cardoso P. Avaliação da resposta de pacientes asmáticos com refluxo gastroesofágico após terapia com pantoprazol: estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e placebo-controlado. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):119-27.
19. Pazetti R, Pego-Fernandes P, Ranzani O, Parra E, Lorenzi-Filho G, Jatene F. Cyclosporin A reduces airway mucus secretion and mucociliary clearance in rats. *Clinics*. 2007;62(3):345-52.
20. Rivero D, Lorenzi-Filho G, Pazetti R, Jatene F, Saldiva P. Effects of bronchial transection and reanastomosis on mucociliary system. *Chest*. 2001;119(5):1510-5.
21. D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(5):1144-52.
22. Keller R, Breitenbucher A. Gastroesophageal reflux and lung diseases. *Pneumologie*. 1990;44(Supl 1):153-57.
23. Ribeiro I, Cardoso PFG, Hetzel JL, Moreira JS, Felicetti JC. Perfil da esofagomanometria e pHmetria esofagiana de 24 horas em pacientes portadores de asma, tosse crônica e sinusopatia [abstract]. *J Pneumol*. 2001(Supl 1):11.
24. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax*. 1995;50(2):201-4.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)