

Asma brônquica e refluxo gastroesofágico: O estado-da-arte

Bronchial asthma and gastroesophageal reflux: state of the art

Rev Port Imunoalergologia 2008; 16 (6): 525-533

Susana Palma Carlos, Susana Carvalho, Paula Leiria Pinto

Serviço de Imunoalergologia/Immunology Department. Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

RESUMO

A existência de uma relação entre refluxo gastroesofágico (RGE) e asma brônquica (AB) permanece controversa. É difícil realizar uma metanálise correcta nesta área, pois nem os meios utilizados para definir e quantificar cada patologia nem as populações estudadas são comparáveis. Após revisão dos estudos publicados, considera-se como abordagem clínica adequada optar por um período de três meses de terapêutica com inibidor da bomba de protões não só nos doentes com RGE sintomático mas também naqueles com AB difícil de tratar (mesmo na ausência de sintomatologia sugestiva). A pHmetria de 24 horas deve ser reservada para situações refractárias. Todos os doentes adultos devem realizar pelo menos uma endoscopia digestiva alta com o intuito primordial de excluir patologia neoplásica.

Palavras-chave: Asma brônquica, hiperreactividade brônquica, refluxo gastroesofágico.

ABSTRACT

The association between gastroesophageal reflux and asthma remains unclear. It is not easy to compare the several studies in this matter due to different methodologies and diverse characteristics of the samples. Our revision of published studies allows us to conclude in favour of a 3-months treatment period with a pump inhibitor in patients with symptomatic gastro-esophageal reflux or difficult-to-treat asthma even in the absence of suggestive symptoms. Twenty four hours pHmetry should be performed only to non-responsive cases. Every adult patient should be submitted at least to one upper digestive endoscopy, in order to exclude malignant disease.

Key words: Asthma, bronchial hyperreactivity, gastroesophageal reflux.

INTRODUÇÃO

Asma brônquica (AB) é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas classicamente caracterizada por um estado de hiperreactividade brônquica que se traduz clinicamente por uma obstrução reversível das vias aéreas.

O refluxo gastroesofágico (RGE) consiste na passagem anómala do conteúdo gástrico para o esófago. Dependendo do número de vezes que tal acontece, da duração de cada episódio e das suas repercussões, o RGE pode ser simples ou patológico (também designado por doença do RGE) (Quadro 1). Por vezes, pode estar associado a outras patologias, o que torna o diagnóstico mais complexo (Quadro 2).

Quadro 1. Classificação do refluxo gastro-esofágico

- I. Quanto à causa
 - I. Primário
 - a. Fisiológico – sem complicações
 - b. Patológico – com complicações:
 - i. Intraesofágicas:
esofagite, hemorragia digestiva alta, constrição esofágica cicatricial.
 - ii. Extraesofágicas:
mau desenvolvimento estato-ponderal; distúrbio do sono; doença respiratória crónica; anemia ferropénica.
 - II. Secundário (sempre patológico)
 - a. Doença infecciosa;
 - b. Doença metabólica;
 - c. Doença neurológica;
 - d. Doença neoplásica;
 - e. Alergia às proteínas do leite de vaca.
2. Quanto às manifestações clínicas
 - I. Típico: vómitos, regurgitação, azia, pirose, halitose;
 - II. Atípico: tosse seca, diarreia.

Quadro 2. Patologias associadas ao refluxo gastroesofágico

Asma brônquica
Rinite
Sinusite
Laringomalácia
Estenose subglótica
Pneumonia recorrente
Bronquite crónica/doença pulmonar obstrutiva crónica
Fibrose quística

Em 1982 suspeitou-se pela primeira vez da existência de uma relação entre o RGE e a AB¹. Desde aí, muito tem sido escrito sobre este assunto. No entanto, esta relação e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes continuam pouco esclarecidos² e controversos³.

Esta problemática é muito importante na abordagem correcta do doente asmático. Apesar de a maioria da comunidade científica optar pelo tratamento empírico do RGE sintomático num doente com AB, quais os exames a realizar, quando e como tratar, durante quanto tempo e que benefícios esperar são questões que continuam por responder.

Realizou-se esta revisão com o intuito de sintetizar o conhecimento actual e as diversas hipóteses referentes a esta temática, nomeadamente se existe uma relação efectiva entre RGE e AB e qual a influência da terapêutica dirigida a uma destas entidades no controlo da outra.

Para tal, os autores começam por sintetizar os estudos existentes a favor e contra esta relação. De seguida referem as hipóteses que possam explicar uma relação entre RGE e hiperreactividade brônquica (HRB), bem como o que está publicado no que respeita à abordagem prática do doente adulto e pediátrico.

ESTUDOS A FAVOR DE UMA RELAÇÃO ENTRE RGE E AB

Estima-se que 34 a 80% dos doentes asmáticos tenham RGE versus 5 a 10 % da população em geral⁴.

Os estudos de prevalência são indicativos de uma maior prevalência de RGE nos doentes com AB quando comparados com a prevalência na população em geral, indicando uma possível relação de causalidade⁵. Tal facto é ainda mais notório ao avaliar doentes com AB difícil de controlar⁶. Verificou-se também que três quartos dos doentes em idade pediátrica com AB têm RGE distal e que quase dois terços têm também RGE proximal⁷.

Já o contrário é mais controverso: alguns estudos consideram que, nos doentes com RGE, a prevalência de AB

não é superior à da população em geral^{2,8}; outros concluem que a AB é mais frequente nos indivíduos com RGE⁹⁻¹¹.

A disparidade de resultados pode relacionar-se com a concepção dos estudos (que geralmente não contemplam a presença de outras patologias concomitantes, do foro alérgico, por exemplo) ou com a própria população estudada. Sabe-se que, por um lado, as condições atmosféricas, a política antitabágica, o estado nutricional, os hábitos alimentares variam consoante os países e que, por outro, determinadas populações são geneticamente mais predispostas a determinado tipo de patologia; deste modo, comparar um estudo na população chinesa com outro na população alemã, por exemplo, pode não ser metodologicamente correcto. Assim, a realização de metanálises consubstanciadas torna-se uma tarefa difícil de concretizar.

Outros défices encontrados nos estudos que abordam a relação entre AB e RGE incluem³:

1. Diagnóstico de AB sem realização de exames complementares que comprovem a hiperreactividade e/ou a reversibilidade da obstrução das vias aéreas.
2. RGE diagnosticado com base em sintomatologia sugestiva ou em exames complementares com pouca sensibilidade e especificidade. Note-se que 25% dos asmáticos com RGE documentado não têm clínica típica de RGE¹².
3. Ausência de critérios objectivos que definam a gravidade do RGE dos doentes incluídos nos estudos.
4. Estudos de curta duração, com amostras pequenas, com grupo-controlo demasiado pequeno ou mesmo sem grupo-controlo.

Numa metanálise de 2007¹³, concluiu-se que existe uma prevalência aumentada não só de RGE em doentes com AB como também (apesar de menos expressiva) de AB em doentes com RGE. Esta metanálise analisou 65 entre 731 estudos publicados em diversos países, e destes seleccionou 28 com base na dimensão da amostra (mínimo 50), nos critérios utilizados para definição de RGE e de AB e na metodologia utilizada nos exames complementares em que se

apoiaram (provas funcionais respiratórias, pHmetria). Os estudos analisavam população adulta, mas numa minoria existiam alguns doentes em idade pediátrica; apenas um era longitudinal, pelo que não foi possível retirar ilações no que respeita à relação temporal entre estas duas entidades. Os autores sublinham ainda a existência de poucos estudos que analisem a população em geral, uma vez que na maioria dos casos os doentes são recrutados em unidades de cuidados de saúde.

ESTUDOS CONTRA UMA RELAÇÃO EFECTIVA ENTRE O RGE E A AB

Nos doentes com RGE e AB ou tosse crónica não se verifica um agravamento da inflamação das vias aéreas pelo RGE quando esta é avaliada pela contagem de células na expectoração induzida ou pelo óxido nítrico exalado⁵.

Alguns dos estudos publicados não demonstraram melhoria da AB após terapêutica médica do RGE¹⁴⁻¹⁹. Uma revisão das publicações até 2001 concluiu não existirem evidências que recomendem o tratamento do RGE nos doentes com AB, mas que estudos longitudinais mais prolongados deveriam ser realizados²⁰.

No entanto, outra revisão, publicada em 2003, concluiu que alguns subgrupos de doentes com AB podem beneficiar da terapêutica do RGE, mas que não existem factores que permitam identificá-los²¹. Ressalve-se que os estudos incluídos nesta análise foram baseados quase exclusivamente em critérios clínicos para o estabelecimento dos diagnósticos de RGE e de AB, tendo recorrido a exames complementares apenas numa minoria deles.

TEORIAS EXPLICATIVAS DA POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE O RGE E A AB

Existem numerosas teorias que tentam explicar uma relação entre o RGE e a AB:

1. A terapêutica para uma das patologias pode agravar a outra – xantinas, anticolinérgicos e β_2 agonistas no

- tratamento da AB diminuem a tonicidade do esfíncter esofágico inferior, facilitando o RGE².
2. Os doentes alérgicos têm níveis séricos de histamina mais elevados, o que induz um aumento da secreção ácida do estômago.
 3. Os doentes em idade pediátrica com RGE grave parecem ter um padrão de hereditariedade autossómico dominante com penetrância elevada, provavelmente relacionado com genes do cromossoma 13²². O cromossoma 13 também está relacionado com a AB e a atopia²³⁻²⁵, uma vez que nele estão codificados, por exemplo: RANTES – quimiotaxina para monócitos, eosinófilos e células T; STAT5a-transdutor de sinal da interleucina 5; receptor tipo B da endotelina; receptor da quimiotaxina 7; factor libertador da histamina dependente da IgE^{26,27}. É possível que mecanismos genéticos e imunológicos, modelados pela exposição ambiental, possam estar envolvidos no RGE, na AB e na coexistência destas duas patologias no mesmo indivíduo.
 4. A aspiração do RGE ácido para as vias aéreas pode condicionar e/ou agravar o quadro de AB. Estudos em modelos animais demonstram um aumento da resistência das vias aéreas ao acidificar a traqueia. Alguns doentes com RGE e AB têm aspiração documentada por cintigrafia ou por medição da acidez a nível da traqueia²⁸⁻³⁰. No entanto, outros estudos concluem que não existe relação entre o pH no esófago proximal e os valores obtidos na avaliação funcional respiratória³¹.
 5. A distensão e a presença de ácido na porção distal do esófago condicionam estimulação das terminações nervosas vagais, desencadeando um broncospasmo reflexo: “reflexo esofago-brônquico”³. Esta teoria pode explicar os casos de doentes com AB que melhoram com a terapêutica do RGE, mas em que este só estava documentado a nível do esófago distal. Em modelos animais, verificou-se que a vagotomia cervical bilateral impediu o aumento da resistência das vias aéreas na presença de ácido intraesofágico³². Em humanos, parece existir uma inibição deste reflexo com a utilização do brometo de ipratrópio³.
 6. O sistema vagal encontra-se estimulado pelo RGE, originando assim uma situação de HRB. A presença prolongada e/ou repetida de ácido no esófago condiciona um aumento persistente do tônus vagal, com disfunção neurológica visceral e hiperreactividade brônquica³. Estudos efectuados por Lodi *et al* indicam um aumento da resposta vagal (medida pela frequência cardíaca e pela pressão arterial) a estímulos como a manobra de Valsalva e a ventilação profunda em doentes com RGE e AB³³. O sistema não adrenérgico não colinérgico, mediado pelo nervo vago, tem fibras aferentes e eferentes no epitélio das vias aéreas e gastrointestinal. Do mesmo modo, os seus neuropéptidos (substância P, polipéptido intestinal vasoactivo) encontram-se quer no tecido respiratório quer no gastrointestinal, têm propriedades adrenérgicas e colinérgicas e são moduladores potentes do sistema imunitário. Desta forma, a estimulação esofágica condiciona a libertação destes neuropéptidos, com subsequente inflamação neurogénica das vias aéreas, como já foi observado em modelos animais³³.
 7. A hiperinsuflação pulmonar e a tosse (que aumentam a pressão inspiratória negativa intratorácica) presentes nos doentes com AB, bem como alguns dos fármacos utilizados na sua terapêutica (xantinas, β_2 agonistas, corticóides) podem afectar o esfíncter esofágico inferior, favorecendo o RGE. No entanto, alguns estudos negam este efeito adverso relacionado com o salbutamol administrado por via inalatória³⁴.
 8. Existem estudos epidemiológicos que apontam para uma prevalência superior de síndrome do cólon irritável, RGE e AB concomitantes superior à da prevalência de cada uma destas patologias isolada na população em geral. Duas teorias foram propostas para explicar este achado: uma sugere uma doença generalizada do músculo liso ou neuromuscular que favoreça a manifestação destas três patologias; a

outra, que a libertação de mediadores inflamatórios, condicionada por uma das patologias, favoreça o desenvolvimento das restantes³.

9. Em crianças, tem sido reportado um aumento da prevalência de AB, RGE e alergia alimentar no mesmo indivíduo³⁵. Sugeriu-se que em doentes atópicos com microaspirações recorrentes do conteúdo gástrico possa existir uma sensibilização das células T do tecido linfóide peribrônquico com indução subsequente da produção de IgE específica para alérgenos alimentares e sensibilização dos mastócitos das vias aéreas. A exposição posterior a estes alérgenos condiciona a libertação dos mediadores dos mastócitos sensibilizados e a activação das células T e dos eosinófilos, conduzindo a um quadro de hiperreactividade brônquica. Esta explicação só seria possível em casos de RGE muito marcado³. Existem estudos que defendem uma associação não entre o RGE e a AB mas entre o número de episódios de refluxo e a hiperreactividade brônquica³⁶. Doentes com AB e RGE têm episódios de RGE mais frequentes e mais prolongados do que doentes com RGE sem AB, independentemente da terapêutica a que estão submetidos³³.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

AB difícil de tratar é um termo aplicado aos casos de AB persistente, com sintomatologia diária e/ou exacerbações frequentes, apesar da optimização da terapêutica médica. Nestes casos, é fundamental ponderar patologias concomitantes que possam estar a contribuir para a insuficiente resposta à terapêutica³⁷ (Quadro 3). Uma destas comorbilidades é o RGE³⁸. O RGE, mesmo o patológico, cursa frequentemente de forma silenciosa. Quando sintomático (Quadro 4), a manifestação clínica mais frequente consiste em tosse crónica, sintomatologia pouco específica.

A tosse crónica, definida arbitrariamente por uma duração superior a oito semanas, é uma situação com gran-

Quadro 3. Factores a considerar na asma brônquica difícil de tratar

| |
|--|
| Má adesão à terapêutica |
| Exposição alérgica |
| Poluição atmosférica |
| Exposição profissional a agentes químicos inalados |
| Tabagismo activo ou passivo |
| Rinite não controlada |
| Sinusite subaguda ou crónica |
| Polipose nasal |
| Alterações morfológicas da árvore brônquica: bronquiectasias, enfisema, bronquite crónica, patologia neoplásica. |
| Aspergilose broncopulmonar alérgica |
| Síndrome de Churg-Strauss |
| Fibrose quística |
| Patologia cardíaca |
| Factores psicológicos |

Quadro 4. Sintomatologia do refluxo gastro-esofágico

- | |
|--|
| 1. Gastrointestinal |
| Pirose, toracalgia, epigastria, cervicalgia, regurgitação, enfartamento, náuseas, vômitos, hematemeses, odinofagia, disfagia, halitose |
| 2. Respiratória |
| Tosse, sibilância, dispneia, hemoptise |
| 3. Otorrinolaringológica |
| Disfonia, prurido orofaríngeo, tosse irritativa, otalgia, cefaleias, obstrução nasal, prurido nasal, rinorreia |

de impacto na qualidade de vida do doente e que constitui um desafio diagnóstico frequente na prática clínica (Quadro 5). É uma entidade muito heterogénea, coexistindo mais de uma causa em 59% dos doentes. A tosse crónica idiopática é rara, identificando-se pelo menos um agente causal em mais de 90% dos casos³⁹. Entre as diversas patologias que se podem encontrar na sua etiologia, encontram-se quer a AB, quer o RGE.

O *gold standard* no diagnóstico do RGE é, actualmente, a pHmetria esofágica de 24 horas⁵. A terapêutica médica mais eficaz para o RGE consiste na utilização de inibidores da bomba de protões (IBP). Os antagonistas dos receptores H₂ da histamina também são eficazes, todavia não tanto quanto a utilização de IBP. Os procinéticos, apesar de eficazes, não são geralmente aconselhados devido ao risco de efeitos secundários cardiovasculares graves (disritmias).

Quadro 5. Causas de tosse crónica

Fármacos – Inibidores da enzima conversora da angiotensina
Asma brônquica
Refluxo gastroesofágico
Rinite
Hipertrofia amigdalina
Hipertrofia da úvula
Tabagismo activo ou passivo
Infecção respiratória crónica
Status pós-infecção respiratória
Bronquite crónica
Bronquiectasias
Bronquiolite obliterante com pneumonia organizada
Apneia obstrutiva do sono
Neoplasia pulmonar
Aspiração crónica
Corpo estranho
Patologia do pericárdio
Patologia pleural
Patologia diafragmática
Patologia tiroideia
Insuficiência cardíaca
Pneumonia de hipersensibilidade
Sarcoidose
Pneumonia intersticial
Idiopática

Nos doentes com queixas respiratórias graves (pneumonia recorrente, sibilância noturna recorrente, AB corticodependente, AB com necessidade de dois ou mais ciclos anuais de corticoterapia sistémica, AB com necessidade de doses elevadas de corticoterapia por via inalatória) mas sem clínica de RGE, dever-se-á proceder à pHmetria de 24 horas para seleccionar os doentes que possam beneficiar da terapêutica com IBP⁴⁰.

Já em adultos com AB difícil de tratar e clínica de RGE, dever-se-á realizar um período de três meses de terapêutica com IBP¹⁷. Se após esse tratamento não existir remissão clínica, o doente deverá então realizar uma pHmetria de 24 horas para confirmação do diagnóstico. Note-se que, quer o doente responda ou não à terapêutica, deverá realizar pelo menos uma vez uma endoscopia digestiva alta (EDA) para exclusão de metaplasia de Barret, que está presente em 10 a 15% dos doentes com RGE patológico e é um factor de risco para adenocarcinoma esofágico³³. A EDA também pode, em alguns casos, ter um papel rele-

vante na orientação diagnóstica; por exemplo, se se tratar de um caso de esofagite eosinofílica este poderá ser idiopático, associado a gastrenteropatia eosinofílica, a alergia alimentar (ao leite ou a outros alimentos) ou até à alergia a aeroalergénios (observado em estudos experimentais com ratos)⁴¹.

Existem numerosos estudos cujo objectivo consistiu em avaliar o impacto da terapêutica do RGE nos doentes com AB concomitante. Estes estudos são difíceis de comparar entre si, uma vez que têm metodologias díspares⁵. Na sua maioria, avaliaram a resposta terapêutica por melhoria sintomática da AB, por testes de exploração funcional respiratória e/ou pela redução da necessidade de terapêutica para controlo da AB⁵. Praticamente todos indicam uma resposta favorável da AB com a terapêutica, médica ou cirúrgica, do RGE. No entanto, com a descontinuação da terapêutica médica existe um novo agravamento da AB, sendo por isso mais eficaz a longo prazo a terapêutica cirúrgica⁴². Em crianças, verificou-se inclusive uma redução de dois terços da dose de corticóide inalado após a terapêutica do RGE⁴³.

RGE em idade pediátrica

Sendo o RGE a passagem involuntária do conteúdo gástrico para o esófago, pode-se considerar que este está presente em quase todos os recém-nascidos, variando entre: assintomáticos; refluxo “fisiológico”, ocasional, ligeiro e autolimitado (regride geralmente nos dois primeiros anos de vida, mas pode prolongar-se até aos quatro anos); refluxo patológico, por vezes com complicações graves intra e/ou extraesofágicas e que necessita de terapêutica⁴¹.

A utilização de leite adaptado mais espesso em lactentes com RGE não diminui os episódios de refluxo, apenas reduz o número de episódios de vómito⁴⁰.

Em crianças com mais de um ano, aconselha-se o posicionamento em decúbito lateral esquerdo, bem como a elevação da cabeceira do leito⁴⁰. Factores como a obesidade, a ingestão de chocolates e a exposição ao tabagismo passivo estão também associados ao RGE, sobretudo em adolescentes.

RGE e AB em idade pediátrica

Também em idade pediátrica, o RGE está frequentemente associado a AB – estima-se que cerca de 50-63% das crianças com AB tenham RGE⁴⁴⁻⁴⁷. Do mesmo modo, existem estudos que apontam no sentido da melhoria da AB moderada a grave em crianças quando tratadas para o RGE concomitante⁴⁸. Realçam ainda que nem todos os doentes suprimem a sua secreção ácida com a mesma dose de IBP e que, por vezes, a falta de melhoria da AB, apesar da terapêutica para o RGE, pode relacionar-se com uma inibição ácida insatisfatória. Deste modo, alguns doentes podem necessitar de 6 em vez de 3 meses de terapêutica com IBP. Este estudo⁴⁸ envolveu 46 crianças entre os 5 e os 11 anos com os seguintes critérios de inclusão: capacidade de deglutir comprimidos; não expostas a tabagismo passivo; AB com pelo menos 2 anos de evolução medicada com broncodilatador, corticóide e antagonista dos leucotrienos; pelo menos 3 exacerbações no último ano com recurso a um serviço de urgência; sem história familiar ou pessoal de atopia; sem história familiar de AB; sem história de infecção por vírus sincicial respiratório. Todas realizaram pHmetria de 24 horas e aquelas cujo exame revelou alterações (27 crianças) iniciaram terapêutica com procinético e IBP (18) ou foram submetidas a funduplicatura de Nissen (9). Das 19 crianças sem alterações na pHmetria, 8 escolheram fazer terapêutica. No seguimento prospectivo destes doentes, constatou-se uma redução superior a 60% da necessidade de corticoterapia e de terapêutica com broncodilatadores nos doentes com RGE documentado e tratado. Nos doentes sem RGE documentado, não se verificou alteração com significado estatístico na terapêutica da AB. Os autores concluem que uma pHmetria de 24 horas alterada constitui um bom indicador da melhoria da AB com a terapêutica para RGE.

Actualmente, é geralmente aconselhado o tratamento com IBP durante 3 meses em crianças com vômito/regurgitação recorrente, tosse crónica e sibilância recorrente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tanto a AB como o RGE têm um importante polimorfismo de manifestações clínicas. Ambas têm uma elevada prevalência. A maioria dos estudos apontam para uma prevalência de AB superior nos doentes com RGE e para que o contrário também possa ser verídico. Os resultados da maioria dos ensaios clínicos são indicativos de uma melhoria da AB (por exploração funcional respiratória, qualidade de vida, número de exacerbações, consumo terapêutico) após terapêutica concomitante do RGE.

Atendendo ao facto de a pHmetria no diagnóstico do RGE ser um método invasivo e com custos associados, em termos de prática clínica parece ser sensato, à luz dos conhecimentos actuais, optar por um curso terapêutico de 3 a 6 meses com IBP em doentes com RGE sintomático e/ou com AB difícil de tratar, mesmo na ausência de sintomatologia sugestiva e na ausência de suspeição de outros factores de agravamento. Reserva-se a pHmetria de 24 horas para os casos de fraca resposta à terapêutica. Salvarde-se que todos os doentes adultos deverão realizar pelo menos uma EDA.

No entanto, a pHmetria de 24 horas realizada sistematicamente poderia permitir estudos com amostras significativas e resultados mais conclusivos do ponto de vista etiopatogénico e de controlo terapêutico do que os existentes. Possivelmente a criação de um protocolo de actualização a nível nacional, com centralização dos dados recolhidos, poderia lançar mais alguma luz sobre este assunto, nomeadamente permitindo futuramente uma terapêutica mais orientada, com menos incómodos para o doente e menores custos económicos.

Contacto/Correspondence to:
Susana Palma Carlos
spc@net.sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. Osler WB. The principles and practice of medicine. 1892.
2. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Thomas M, Price D. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma A Longitudinal Study in UK General Practice. *Chest* 2005; 128(1): 85-93.
3. Astarita C, Gargano D, Cutajar M, Napolitano A, Manguso F, Abbate GF. Gastroesophageal reflux disease and asthma: an intriguing dilemma. *Allergy* 2000; 55 (Suppl 61): 52-5.
4. Schindlbeck NE, Heinrich C, Konig A, Dendorfer A, Pace F, Muller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 85-90.
5. Mathew JL, Singh M, Mittal SK. Gastro-oesophageal reflux and bronchial asthma: current status and future directions. *Postgraduate Medical Journal* 2004; 80: 701-5.
6. Chopra K, Matta SK, Madan, Iyer S. Association of gastroesophageal reflux (GER) with bronchial asthma. *Indian Pediatr* 1995; 32: 1083-6.
7. Balson BM, Kravitz EKS, McGeady SJ. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 159-64.
8. Wong WM, Lai KC, Lam KF, Hui WM, Hu WHC, Lam CLK *et al*. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 595-604.
9. Ruhl CE, Sonnenberg A, Everhart JE. Hospitalization with respiratory disease following hiatal hernia and reflux esophagitis in a prospective, population-based study. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 477-83.
10. Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a medicated population. *Pharm Res* 2001; 18: 1367-72.
11. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffnert H, Dent J. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 751-60.
12. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993; 104: 1511-7.
13. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007 56:1654-64.
14. Ford GA, Oliver PS, Prior JS, Butland RJ, Wilkinson SP. Omeprazole in the treatment of asthmatics with nocturnal symptoms and gastro-oesophageal reflux: a placebo-controlled crossover study. *Postgrad Med J* 1994; 70: 350-4.
15. Teichtahl H, Kronborg IJ, Yeomans ND, Robinson P. Adult asthma and gastro-oesophageal reflux: the effects of omeprazole therapy on asthma. *Aus N Z J Med* 1996; 26: 671-6.
16. Nagel RA, Brown P, Perks WH, Wilson RS, Kerr GD. Ambulatory pH monitoring of gastro-oesophageal reflux in "morning dipper" asthma. *BMJ* 1988; 297: 1371-3.
17. Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a) symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J* 1998; 11: 1070-4.
18. Meier JH, McNally PR, Punja M, Freeman I SR, Sudduth I RH, Stocker I N, *et al*. Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2127-33.
19. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KCL, Closs O, *et al*. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 956-60.
20. Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 198-204.
21. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, vol. 3. Oxford: Update Software, CD001496 2003.
22. Hu FZ, Preston RA, Post JC, White GJ, Kikuchi LW, Wang X, *et al*. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA* 2000; 284: 325-334.
23. Bhattacharyya S, Leaves NI, Witshire S, Cox R, Cookson WOCM. A high-density genetic map of the chromosome 13q14 atopy locus. *Genomics* 2000; 70: 286-91.
24. Beyer K, Nickel R, Freidhoff L, Björkstén B, Huang SK, Barnes KC, *et al*. Association and linkage of atopic dermatitis with chromosome 13q12-14 and 5q31-33 markers. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 906-8.
25. Ober C, Cox NJ, Abney M, Rienzo AD, Lander ES, Changyaleket B, *et al*. The Collaborative Study of Genetics of Asthma. A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nat Genet* 1997; 15: 389-92.
26. Deloukas P, Schuler GD, Gyapay G, Beasley EM, Soderlund C, Rodriguez-Tomé P, *et al*. A physical map of 30 000 human genes. *Science* 1998; 282: 744-6.
27. MacDonald SM, Pazebas WA, Jabs EW. Chromosomal localization of tumor protein, translationally-controlled 1 (TPT 1) encoding the human histamine releasing factor (HRF) to 13q12-q14. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 84: 128-9.
28. Ruth M, Carlsson S, Mansson L, Bengtsson U, Sandberg N. Scintigraphic detection of gastropulmonary aspiration in patients with respiratory disorders. *Clin Physiol* 1993; 13: 19-33.
29. CIA, Calverly PMA, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CRK, *et al*. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995; 50: 201-4.

30. Donnelly RJ, Berrisford RG, Jack CIA, Tran JA, Evans CC. Simultaneous tracheal and oesophageal pH monitoring: investigating reflux-associated asthma. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1029-34.
31. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR, Alexander RW, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction: is microaspiration a factor? *Chest* 1995; 108: 1220-7.
32. Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distension. *Ann Allergy* 1981; 47: 431-4.
33. Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce HW Jr, Bukantz SC. Gastroesophageal reflux and asthma: a review of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Allergy* 1999; 54: 651-61.
34. Schindlbeck NE, Heinrich C, Huber RM, Muller-Lissner SA. Effects of albuterol (salbutamol) on esophageal motility and gastroesophageal reflux in healthy volunteers. *JAMA* 1988; 260: 3156-8.
35. Meer S, Groothuis Jr, Harbeck R, Liu S, Leung Dy. The potential role of gastroesophageal reflux in the pathogenesis of food-induced wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 167-70.
36. Vincent D, Cohen-Jonathan Am, Lepout J, Merrouche M, Geronimi A, Pradalier A et al. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2255-9.
37. Garcia G, Adler M, Humbert M. Difficult asthma. *Allergy* 2003; 58: 114-21.
38. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest* 1998; 114: 275-83.
39. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi ARA, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. ERS Task Force: the diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481-92.
40. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Gregory S, Baker RD, Boyle JT, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (Suppl 2): S1-S31.
41. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is There a Link? *Pediatrics* 2002; 110(5): 972-84.
42. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Greenlee H, Schnell T, Nemchausky B, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 987-99.
43. Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 181-6.
44. Buts JP, Barudi C, Moulin D, Claus D, Cornu I, G, Otte JB. Prevalence and treatment of silent gastroesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 396-400.
45. Andze GO, Brandt ML, StViL D, Bensoussan AL, Blanchard H, Haase GM, et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 295-9.
46. Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal esophagus. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1255-8.
47. El-Serag HB, Gilger M, Kuebel M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001; 121: 1294-9.
48. Khoshoo V, Le T, Haydel RM, Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma – clinical investigations. *Chest* 2003; 123: 1008-13.