

Doença do refluxo gastroesofágico: diagnóstico

©2011 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

AUTORIA

Federação Brasileira de Gastroenterologia, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

PARTICIPANTES

Aloisio Carvalhaes, Angelo Paulo Ferrari Júnior, Antonio Frederico Magalhães, Ary Nasy, Celso Mirra Paula e Silva, Cláudio L. Hashimoto, Décio Chinzon, Edson Pedro da Silva, Eduardo G. H. Moura, Eponina Maria Oliveira Lemme, Farid Butros Iunan Nader, Fauze Maluf Filho, Gerson R. de Souza Domingues, Igelmair Barreto, Isac Jorge Filho, Ismael Maguilnik, Ivan Cecconello, Jaime Natan Eisig, Joaquim Prado P. de Moraes-Filho, Joffre Rezende Filho, José Carlos Del Grande, José Luiz Pimenta Modena, José Roberto Almeida, Lilian R. O. Aprile, Luciana Camacho-Lobato, Luciana Dias Moretzohn, Marcelo de Souza Cury, Marcio Matheus Tolentino, Marco Aurelio Santo, Marcos Kleiner, Marcus Túlio Haddad, Maria do Carmo Friche Passos, Olavo Mion, Osvaldo Malafaia, Paulo Roberto Savassi Rocha, Rafael Stelmach, Ricardo Aires Correa, Ricardo Correa Barbuti, Richard Gursky, Rimón Sobhi Azzam, Roberto El Ibrahim, Rubéns Antonio Aissar Sallum, Roberto Oliveira Dantas, Schilioma Zaterka, Sérgio Gabriel Silva de Barros, Tomas Navarro Rodriguez, Ulysses G. Meneghelli, Wilson Modesto Polara, Grupo de Esôfago e Motilidade da Disciplina de Gastroenterologia Clínica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva

ELABORAÇÃO FINAL

12 de julho de 2009

CONFLITO DE INTERESSES

Chinzon D: Recebeu reembolso para comparecimento em conferências patrocinado pelas empresas Janssen; recebeu honorários como palestrante e para consultoria patrocinado pelas empresas Janssen, AstraZeneca e Medley. Lemme EMO: Recebeu honorário como palestrante patrocinado pela empresa AstraZeneca; recebeu honorários por pesquisa patrocinada pela empresa Nycomed. Moraes Fº JPP: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio patrocinado pelas empresas AstraZeneca, Medley e Nycomed; recebeu honorário como palestrante patrocinado pelas empresas AstraZeneca e Nycomed; recebeu honorários para organizar atividade de ensino patrocinado pelas empresas Nycomed, Aché e AstraZeneca. Rezende Filho J: Recebeu honorários como palestrante patrocinado pela empresa Nycomed. Mion O: Recebeu honorário como pa-

lestrante patrocinado pela empresa AstraZeneca. Stelmach R: Recebeu honorários como palestrante para organizar atividade de ensino, para realização de pesquisa, além de consultoria, patrocinado pelas empresas AstraZeneca, Aché, Bayer, Shering Plough, Boehringer-Ingelheim, Eurofarma, Glaxo Smith Kline, Mantercorpe e Novartis. Barbuti RC: Recebeu honorários como palestrante, organização de atividades de ensino, realização de pesquisa e consultoria patrocinado pelas empresas AstraZeneca, Aché e Medley. Dantas RO: Recebeu honorários como palestrante patrocinado pela empresa AstraZeneca. Zaterka S: Recebeu honorários para organização de ensino e consultoria patrocinado pela empresa Janssen-Cilag. Navarro T: Recebeu honorários como palestrante, organização de atividade de ensino, consultoria e pesquisa, patrocinado pela empresa AstraZeneca.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foi realizada busca nas bases EMBASE, SciELO/Lilacs, PubMed/MEDLINE e Biblioteca Cochrane, utilizando as palavras: signs, symptoms, endoscopy, gastroesophageal reflux, GERD, heartburn, NERD, GERD, esophagus, hydrogen-ion concentration, esophageal pH monitoring, ion-selective electrodes, bravo, capsules, capsule endoscopy, electric impedance, extra-esophageal, asthma, atypical symptoms, chest pain, cough, globus sensations, hoarseness, otorhinolaryngologic diseases, pain, respiratory tract diseases, laryngitis, vomiting, biopsy, histology, dilatation*, DIS, intercellular, space*, endosonographies, echo, echo endoscopies, endoscopies, ultrasonic endoscopy, echo-endoscopy, echo endoscopy, echo-endoscopies, ultrasonic, ultrasonic endoscopies, ultrasonography, endoscopic, endoscopic ultrasonography, endoscopic ultrasonographies, ultrasonographies, endoscopic, endosonography, sonography, pulmonary fibrosis, sleep disorders. Foram recuperadas cerca de 12.000 publicações. Utilizando os filtros humanos, sensitiv*, sensitivity and specificity, diagnosis*, diagnosis, diagnostic, diagnosis, differential, randomized controlled trial, randomized AND controlled AND trial, clinical AND trial, clinical trials, random*, random allocation, therapeutic use, epidemiologic methods, relative AND risk*, relative risk, risks, cohort studies, cohort AND stud*, prognos*, first AND episode, cohort, foram selecionados 51 estudos para sustentar esta Diretriz, os quais conferiram grau de recomendação A ou B, que foram adaptadas ao nosso meio. Participaram das reuniões especialistas que representavam importantes centros universitários brasileiros e incluíam gastroenterologistas clínicos, cirurgiões digestivos, patologistas, endoscopistas, otorrinolaringologistas e pneumologistas.

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Devido à elevada prevalência, a variedade nas formas de apresentação clínica e do impacto econômico, consequências do prejuízo na qualidade de vida e de gastos com investigação clínico-laboratorial, tem-se estimulado a realização de reuniões internacionais de consenso.

Por outro lado, a conduta diagnóstica e terapêutica da DRGE tem variado de centro para centro, o que constitui importante fator para a busca de evidência científica sobre o assunto, motivando a realização desta Diretriz, que procura responder a 14 questões clínicas diagnósticas de DRGE relevantes.

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma das afecções mais frequentes na prática médica. A enfermidade agrupa, sob a mesma denominação, apresentações clínicas tão distintas como a pirose ocasional, a tosse crônica e a asma refratária e, no plano diagnóstico, condições endoscópicas muito variadas, como, de um lado, a ausência de lesão e, de outro, a presença de complicações importantes, como o esôfago de Barrett.

A DRGE é a afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes ao mesmo, acarretando variável espectro de sintomas e/ou sinais esofágicos e/ou extraesofágicos, associados ou não a lesões teciduais.

1. PACIENTES ADULTOS COM MANIFESTAÇÕES DE DRGE (PIROSE E OU REGURGITAÇÃO), SEM SINTOMAS OU SINAIS DE ALARME (PERDA DE PESO, SANGRAMENTO, ODINOFAGIA, DISFAGIA ETC.), DEVEM SER SUBMETIDOS AO EXAME DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA (EDA) ANTES DO TRATAMENTO?

Em pacientes de idade na média de 45 anos, a presença dos sintomas pirose e queimação retroesternal aumenta o risco do diagnóstico de DRGE, OR (*odds ratio*): 1,9 (1,3-2,7) e 1,6 (1,0-2,4), respectivamente. Já a presença dos sintomas dor abdominal, torácica e náusea reduz o risco do diagnóstico de DRGE, OR: 0,6 (0,4-0,9), 0,5 (0,3-0,8) e 0,7 (0,4-0,9), respectivamente¹(A).

Em pacientes com idade média de 54 anos, a presença do sintoma pirose ou queimação retroesternal tem sensibilidade de 67%, especificidade de 77%, razão de veros-

similhança positiva de 2,83 no diagnóstico de DRGE. A ausência do sintoma pirose ou queimação retroesternal tem sensibilidade de 33%, especificidade de 24%, razão de verossimilhança negativa de 0,44 para afastar o diagnóstico de DRGE²(A).

O uso do questionário de doença do refluxo (RDQ) em pacientes de idade média de 41 anos e com sintomas de DRGE fornece sensibilidade de 87,5%, especificidade de 75,7%, com razão de verossimilhança positiva de 3,6 no diagnóstico de DRGE e negativa de 0,16 para afastar o diagnóstico³(A).

Em pacientes com idade média de 42 anos e sintomas de DRGE, a utilização de escala com sete sintomas, quando comparada à esofagogastroduodenoscopia (EGD), fornece sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança de 74,3%, 71,6%, 2,61 e 0,36, respectivamente⁴(A).

A resposta sintomática após quatro semanas de tratamento empírico com Esomeprazol 40 mg (86,4%) em pacientes com DRGE é equivalente ao tratamento precedido de EDA (87,5%). Da mesma forma, após o tratamento de manutenção com Esomeprazol 20 mg (24 semanas), uma proporção semelhante de pacientes permaneceu com resposta 71,8% *versus* 68,3%, respectivamente⁵(A).

RECOMENDAÇÃO

Em populações com 12% a 25% de prevalência de DRGE, a presença dos sintomas pirose retroesternal e regurgitação eleva a certeza diagnóstica para cerca de 40%. A realização do exame de endoscopia digestiva alta não altera a evolução clínica quando comparada ao tratamento empírico.

2. PACIENTES COM SINTOMAS TÍPICOS, DE FREQUÊNCIA MAIOR DO QUE DUAS VEZES POR SEMANA, POR PERÍODO NÃO INFERIOR A QUATRO SEMANAS, COM EXAME DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA NORMAL É DRGE?

Em pacientes com sintomas de DRGE e EDA negativa, de idade média de 47 anos, o escore de sintomas classificados como moderados e importantes não identifica pacientes DRGE, sensibilidade de 82%, especificidade de 22%, razão de verossimilhança positiva de 1,05 e negativa de 0,81. O teste com lansoprazol 60 mg ao dia por sete dias, no diagnóstico de DRGE, confere sensibilidade de 97%, especificidade de 6%, razão de verossimilhança positiva de 1,03 e negativa de 0,03⁶(A).

O uso do questionário de DRGE em pacientes de idade média de 41 anos e com sintomas de DRGE fornece sensibilidade de 87,5%, especificidade de 75,7%, com razão de verossimilhança positiva de 3,6 no diagnóstico de DRGE e negativa de 0,16 para afastar o diagnóstico³(A).

RECOMENDAÇÃO

Em pacientes com DRGE não erosiva, com prevalência de 20%, o uso do escore de sintomas (moderados ou severos) eleva a certeza diagnóstica para, no máximo, 40%.

3. PACIENTES COM PIROSE E EXAME DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA SEM EROSÕES ESOFÁGICAS DEVEM SER SUBMETIDOS À pHMETRIA ESOFÁGICA PARA CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA?

Em pacientes com endoscopia digestiva alta sem erosões esofágicas, com sintomas típicos de refluxo, de idade média de 34,4 anos, a pHmetria esofágica, utilizando “cut-off” de 4,5% do tempo total, com $\text{pH} < 4$ durante o período de 24 h, tem especificidade de 90,4% e sensibilidade de 93,3%, com razão de verossimilhança positiva de 9,7 no diagnóstico de DRGE e negativa de 0,07, para afastar diagnóstico⁷(A).

RECOMENDAÇÃO

Em pacientes com sintoma de DRGE e EDA sem erosões esofágicas e, portanto, com probabilidade pré-teste de cerca de 50%, a pHmetria esofágica anormal define o diagnóstico de DRGE com certeza de 90% e, quando normal, afasta o diagnóstico com certeza de cerca de 95%.

4. A CÁPSULA PARA REGISTRO DE pH ESOFÁGICO SEM FIO É MELHOR DO QUE A pHMETRIA ESOFÁGICA CONVENCIONAL PARA O DIAGNÓSTICO DE DRGE?

Os pacientes submetidos ao estudo pela cápsula para registro de pH esofágico sem fio tiveram menos desconforto comparados àqueles submetidos à pHmetria esofágica convencional, sendo que 73% e 97%, respectivamente, relataram algum desconforto até o final do monitoramento [RRA (redução do risco absoluto): 24% - NNT (número necessário para tratar): 4%, 23% e 45%, respectivamente, relataram muito desconforto (RRA = 22% - NNT = 5)]. Os pacientes monitorados pela cápsula para registro de pH esofágico sem fio tiveram menos interferência nas atividades diárias, no sono e no trabalho do que a pHmetria convencional, sendo que 14% e 82%, respectivamente, tiveram algum impacto no trabalho (RRA = 68% - NNT = 1)⁸(B).

Os efeitos adversos (na média) foram significativamente menores nos pacientes da cápsula para registro de pH esofágico sem fio do que na pHmetria convencional, assim como nas atividades físicas, de trabalho e diárias. O número médio de episódios de refluxo com menos de 5 minutos registrado pela pHmetria convencional ($n = 129$) foi duas vezes maior do que a cápsula para registro de pH esofágico sem fio ($n = 53$). Os índices de exames considerados anormais foram semelhantes: cápsula para registro de pH esofágico sem fio (68%) e convencional (71%)⁹(B).

Dos pacientes submetidos ao estudo pela pHmetria convencional e pela cápsula para registro de pH esofágico sem fio para o diagnóstico de DRGE, utilizando-se o “cut off” de exposição ácida esofágica de 2,9%, o número considerado DRGE foi semelhante, sendo, respectivamente, de 42,4% e 39,3% nas 24 h, e 60,0% nas 48h. Nas primeiras 24h, o número de eventos registrados foi significativamente maior na pHmetria convencional ($n = 40$) do que na cápsula ($n = 23$)¹⁰(B).

RECOMENDAÇÃO

Em pacientes com DRGE, o uso da cápsula para registro de pH sem fio, quando comparado à pHmetria convencional, tem os seguintes benefícios: menos desconforto (NNT 4), menos interferência nas atividades de trabalho (NNT 1), diárias e do sono. No entanto, a pHmetria convencional registra cerca de duas vezes mais episódios de refluxo nas 24 h. Os índices de exames considerados anormais são semelhantes. Entretanto, em nosso meio, esse método diagnóstico é pouco disponível.

5. TODO PACIENTE COM MANIFESTAÇÃO ATÍPICA DEVE REALIZAR pHMETRIA ESOFÁGICA?

A sensibilidade e a especificidade da pHmetria esofágica para o diagnóstico de DRGE, em pacientes com idade média de 55 anos, com história de desconforto retroesternal, não cardíaco e sem pirose ou regurgitação, são de 33,0% e 24,0%, respectivamente. A razão de verossimilhança positiva no diagnóstico de DRGE nesses pacientes é de 0,43, e negativa de 2,79²(A).

A prevalência de DRGE (diagnóstico por EDA, pHmetria esofágica e impedância) em pacientes com sintomas atípicos (rouquidão, tosse crônica e *globus*) é de 63,4%, sendo que o diagnóstico nesses pacientes por pHmetria é de 46,3%, por impedância de 48,8%, e os dois métodos associados em 61,0%¹¹(B).

A análise de pacientes com tosse crônica e idade média de 56 anos, com impedância/pHmetria e pHmetria revelou que a maioria dos episódios (69,4%) ocorre independente de refluxo. Dos 30,6% associados a refluxo, apenas em 15,0%, a tosse é precedida pelo refluxo gastroesofágico, que é ácido em 65,0%, fracamente ácido em 29,0% e alcalino em 6,0%. Além disso, a análise de parte dos pacientes permitiu concluir que a sensibilidade e a especificidade da pHmetria e/ou dos sintomas de diagnóstico de DRGE, quando comparadas com o cálculo da probabilidade de sintomas associados (PSA), são de 71,0% e 37,0%, respectivamente, com razão de verossimilhança positiva de 1,1 e negativa de 0,78¹²(B).

Em pacientes com sintomas atípicos (tosse crônica) e com pHmetria esofágica alterada para refluxo gastroesofágico ácido (56,2%), o tratamento com omeprazol 40 mg ao dia por oito semanas resultou em índice de resposta parcial de 40,8% e de não resposta de 55,1%. Entre os pacientes com diagnóstico de DRGE que não receberam tratamento, 54,5% tiveram resolução completa da tosse no seguimento de longo prazo (30 meses). Não há diferença significativa na associação do refluxo com a tosse entre os pacientes que responderam e que não responderam ao tratamento¹³(B).

A suspeita de DRGE em pacientes (40 anos de idade) com sintomas otorrinolaringológicos (“sensação de *globus*”, tosse crônica, disfonia ou dor em garganta) pode ser investigada com pHmetria esofágica com dois canais, e comparada com pacientes com sintomas típicos. Há diferença significativa, com um número superior de refluxos

e percentagem do tempo com $\text{pH} < 4$ nos pacientes com sintomas atípicos, com a análise por meio do sensor proximal, e não há diferença dos índices de refluxo quando a análise é feita pelo sensor distal. A proporção de pacientes com diagnóstico de DRGE, com ou sem sintomas atípicos, é, respectivamente (no sensor proximal), 61% e 22%¹⁴(B).

Em distribuição de sintomas típicos e atípicos de 27% e 73%, respectivamente, os pacientes com sintomas típicos têm maior índice de sintomas na pHmetria associada à impedância (48%) do que os pacientes com sintomas atípicos (25%)¹⁵(B).

Na investigação de pacientes com sintomas de DRGE com pHmetria e impedância, o refluxo ácido está mais associado a pacientes com sintomas típicos e o refluxo não ácido, a pacientes com sintomas atípicos¹⁶(B).

A sensibilidade (91%) e a especificidade (82%) do exame de pHmetria esofágica podem ser elevadas em condições nas quais a população selecionada de DRGE é de pacientes responsivos ao tratamento, que são comparados a pacientes não responsivos. Entretanto, sabe-se que a correlação entre resposta e pHmetria positiva é elevada (verdadeiro + elevado) e que muitos pacientes com sintomas atípicos e pHmetria negativa seriam positivos à impedância (falso - elevado)¹⁷(B).

Considerando que:

1. A maioria dos episódios atípicos ocorre independentemente de refluxo. Em 15,0% dos casos, a tosse é precedida pelo refluxo.
2. O uso da pHmetria esofágica convencional em pacientes com dor torácica de origem não cardíaca não tem valor no diagnóstico de DRGE.
3. Os pacientes com tosse crônica com pHmetria normal ou alterada podem ter o mesmo resultado terapêutico.
4. A presença de refluxo não ácido ou fracamente ácido, diagnosticada pela impedância/pHmetria, em pacientes com sintomas atípicos (sensação de *globus*, tosse crônica, disfonia ou dor em garganta), é elevada (adultos = 35%), sendo mais prevalente do que em pacientes com sintomas típicos.

RECOMENDAÇÃO

A pHmetria convencional em pacientes com sintomas atípicos não contribui no diagnóstico de DRGE, apesar de aumentar o número de diagnósticos quando utilizada com duplo canal.

6. EM PACIENTES COM SINTOMAS ATÍPICOS, QUAL A CONTRIBUIÇÃO DA IMPEDÂNCIA/pHMETRIA ESOFÁGICA?

Na investigação de pacientes com sintomas de DRGE com pHmetria e impedância, o refluxo ácido está mais associado a pacientes com sintomas típicos e o refluxo não ácido, a pacientes com sintomas atípicos¹⁶(B).

Na detecção do refluxo ácido, a pHmetria comparada à associação de pH e impedância (padrão ouro) tem especificidade de 68% no critério $\text{pH} < 4$ e 67% no critério índice de sintoma. A percentagem em que o pH esteve < 4 foi significativamente maior na pHmetria do que na associação. Na detecção de refluxo fracamente ácido, a pHmetria tem sensibilidade de 28%, quando comparada à associação de métodos, sendo que há 83% de falso-positivos¹⁸(A).

A prevalência de DRGE (diagnóstico por EDA, pHmetria e impedância) em pacientes com sintomas atípicos (rouquidão, tosse crônica e *globus*) é de 63,4%, sendo que o diagnóstico nesses pacientes por pHmetria é de 46,3%, por impedância, de 48,8% e os dois métodos associados, de 61,0%¹¹(B).

A análise de pacientes com tosse crônica e idade média de 56 anos, com impedância e pHmetria, revelou que a maioria (69,4%) ocorre independente de refluxo. Dos 30,6% associados a refluxo, apenas em 15,0% a tosse é precedida pelo refluxo, que é ácido em 65,0%, fracamente ácido em 29,0% e alcalino em 6,0%. Além disso, a análise de parte dos pacientes permitiu concluir que a sensibilidade e a especificidade da pHmetria e/ou dos sintomas de diagnóstico de DRGE, quando comparadas com o cálculo da probabilidade de sintomas associados (PAS), são de 71,0% e 37,0%, respectivamente, com razão de verossimilhança positiva de 1,1 e negativa de 0,78¹²(B).

Considerando que:

1. O refluxo não ácido ou fracamente ácido está mais associado com os sintomas atípicos.
2. A prevalência do refluxo não ácido ou fracamente ácido é de 35%.
3. O uso da pHmetria não faz diagnóstico de refluxo não ácido.

RECOMENDAÇÃO

Em pacientes com sintomas atípicos, a impedância/pHmetria pode contribuir no diagnóstico de DRGE.

7. OS PACIENTES COM DRGE REFRATÁRIA DEVEM SER SUBMETIDOS À BIÓPSIA ESOFÁGICA?

O seguimento de pacientes com DRGE erosiva por um ano, sob tratamento com inibidor da bomba de prótons (IBP) (oito semanas de tratamento com 30 mg de lansoprazol por dia, seguido de tratamento de longo prazo com 15 ou 30 mg de lansoprazol ou 20 mg de omeprazol por dia), revela por meio da biópsia esofágica que há redução da hiperplasia da lâmina basal de alto grau de 51% para 2%, e há aumento do número de epitélio normal de 8% para 63%¹⁹(B).

Em pacientes com DRGE submetidos ao exame de endoscopia digestiva alta e biópsia esofágica, no seguimento de tratamento com IBP por 90 dias, apresentando recuperação incompleta do epitélio, correlacionada com sinto-

mas esporádicos, o tratamento com IBP pode ser estendido, aumentando a resposta, também correlacionada com a recuperação da dilatação do espaço intercelular²⁰(B).

Apesar do tratamento com IBP, 25% dos pacientes com DRGE não erosiva progridem em dois anos para erosiva, graus A e B, segundo classificação de Los Angeles (LA), 0,6% para C e D e 0,5% para Esôfago de Barrett. Dos pacientes que inicialmente tinham grau LA C/D e A/B, evoluem para Esôfago de Barrett 5,8% e 1,4% dos casos, respectivamente²¹(B).

Em pacientes com DRGE, a espessura da lâmina própria pré-tratamento está associada à gravidade da esofagite. Após o tratamento com esomeprazol, a espessura da lâmina basal reduz significativamente nos pacientes com DRGE não erosiva e erosiva (particularmente na classificação de Los Angeles graus C e D)²²(B).

A utilização de escore de alterações histológicas (hiperplasia da lâmina basal, dilatação do espaço intercelular, eosinofilia, neutrofilia, erosão/necrose, alongamento papilar), utilizando *cut off* > 2, diferencia pacientes DRGE não erosiva de pacientes saudáveis, com sensibilidade e especificidade de 76% e 85% (razão de verossimilhança positiva de 5 e negativa de 0,28) e pacientes com DRGE de pacientes saudáveis, com sensibilidade e especificidade de 84% e 85% (razão de verossimilhança positiva 5,6 e negativa de 0,18). Obs.: As biópsias foram realizadas duas na junção escamocolumnar, duas a 2 cm e duas a 4 cm acima da junção²³(B).

Em pacientes com tratamento há dois anos, escores de alterações histológicas que não levam em consideração a dilatação do espaço intercelular (hiperplasia da lâmina basal, dilatação vascular, eosinofilia, neutrofilia, alongamento papilar), utilizando *cut off* > 2, diferenciam pacientes com DRGE comparando com sintomas e pHmetria esofágica, com sensibilidade e especificidade de 54% e 73% (razão de verossimilhança positiva de 2 e negativa de 0,63)²⁴(A).

Considerando que:

Em pacientes sob tratamento prolongado de um ano com IBP:

1. Pode haver permanência de alterações histológicas, independente da presença de sintomas e/ou sinais.
2. As alterações histológicas podem evoluir com piora.
3. A gravidade da esofagite acompanha o grau de alteração histológica.

RECOMENDAÇÃO

O seguimento de pacientes com permanência de sintomas, em tratamento com IBP, pode ser mais bem estabelecido com o uso da endoscopia digestiva alta com biópsia esofágica, identificando sinais histológicos (dilatação intercelular, espessamento da lâmina basal etc.) com razão de verossimilhança positiva e negativa que eleva em seis vezes a probabilidade do diagnóstico de DRGE, permitindo definir quanto a manutenção ou não do tratamento clínico.

8. QUAL É O PAPEL DO ESPAÇO INTERCELULAR DILATADO AO EXAME DA MUCOSA ESOFÁGICA NO DIAGNÓSTICO DA DRGE?

Na avaliação composta de alterações histológicas no diagnóstico de DRGE, a dilatação do espaço intercelular como alteração isolada tem sensibilidade e especificidade de 86% e 70%, respectivamente, com razão de verossimilhança positiva de 2,86 e negativa de 0,2²³(B).

Em pacientes com sintomas de DRGE submetidos ao exame de pHmetria esofágica, a presença do espaço intercelular dilatado é capaz de identificar pacientes com DRGE não erosiva e erosiva, com sensibilidade de 68,2% e 90,1%, respectivamente, e especificidade de 91,7%. As razões de verossimilhança positiva aumentam a probabilidade diagnóstica em 8,2 e 10,8 vezes, respectivamente, e as negativas reduzem a probabilidade em 3 e 10 vezes, respectivamente²⁵(B).

Após três meses de tratamento com omeprazol 40 mg, 92% dos pacientes apresentaram recuperação do espaço intercelular, assim como resolução dos sintomas²⁰(B).

O diâmetro do espaço intercelular em pacientes com DRGE (erosiva e não erosiva) é três e duas vezes maior, no esôfago distal e proximal, respectivamente, do que em pacientes saudáveis. Essas variações de diâmetro acompanham o tempo de exposição ácida obtida na pHmetria²⁶(B).

Na média, o diâmetro do espaço intercelular em pacientes com DRGE (erosiva e não erosiva) é cerca de quatro vezes maior do que em pacientes sem refluxo²⁷(B).

Em pacientes com sintomas de refluxo e de laringite crônica, o diâmetro do espaço intercelular é cerca de três vezes maior do que em pacientes sem sintomas²⁸(B).

A dilatação do espaço intercelular em pacientes com DRGE está correlacionada com o escore de sintomas esofágicos e histológico de esofagite²⁹(B).

RECOMENDAÇÃO

Analisar o diâmetro do espaço intercelular em biópsias de esôfago, de pacientes com suspeita de DRGE, aumenta a probabilidade de certeza diagnóstica (razão de verossimilhança positiva: 3 e negativa: 0,2). Além disso, o diâmetro permite analisar a resposta terapêutica.

9. QUAL É O PAPEL DA PROLIFERAÇÃO BASAL NA LÂMINA PRÓPRIA NO DIAGNÓSTICO DA DRGE?

O seguimento de pacientes com DRGE por um ano sob tratamento com IBP (oito semanas de tratamento com 30 mg de lansoprazol por dia seguido de tratamento de longo prazo com 15 ou 30 mg de lansoprazol ou 20 mg de omeprazol por dia) revela, por meio da biópsia esofágica, que há redução da hiperplasia da lâmina basal de alto grau de 51% para 2%, e há aumento do número de epitélio normal de 8% para 63%¹⁹(B).

Há aumento no risco da presença de alterações mínimas de esofagite, como a hiperplasia de células basais, em

pacientes com DRGE não erosiva (43,5%), quando comparados àqueles sem refluxo gastroesofágico ácido (sintomas e endoscopia) (10,2%) - aumento de risco de 33,3%. Após o tratamento com IBP (esomeprazol 20 mg por quatro semanas), não há diferença na prevalência da hiperplasia nos dois grupos³⁰(B).

Analisando o papel da presença da hiperplasia celular basal utilizando as medidas sensibilidade (35%) e especificidade (71%), verificamos que há pequeno impacto no diagnóstico de DRGE (razão de verossimilhança positiva e negativa de 1,2 e 0,91)³¹(B).

Há sinais histológicos de resposta na medida da espessura da lâmina própria com o uso de IBP quando a biópsia é realizada 2 cm acima da linha Z, durante o exame de endoscopia digestiva alta. Não há diferença entre os pacientes com DRGE erosiva e os com não erosiva e não há correlação entre a resposta histológica e a melhora clínica²²(B).

Na avaliação composta de alterações histológicas no diagnóstico de DRGE, a hiperplasia celular basal, como alteração isolada, tem sensibilidade e especificidade de 98% e 45%, respectivamente, com razão de verossimilhança positiva de 1,78 e negativa de 0,04, tendo, portanto, maior importância para excluir o diagnóstico ou doença ativa quando está ausente²³(B).

RECOMENDAÇÃO

Analisar a proliferação celular basal em biópsias de esôfago, de pacientes com suspeita de DRGE, permite, na ausência dessa alteração, excluir diagnóstico ou doença em atividade (razão de verossimilhança negativa: 0,04).

Entretanto, sua presença isolada pouco impacta no diagnóstico (razão de verossimilhança positiva: 1,78). Apesar de a espessura celular basal permitir analisar a resposta terapêutica (na ausência), ela não está correlacionada com a clínica.

10. QUAL O PAPEL DO USO ENDOSCÓPICO NO DIAGNÓSTICO DA DRGE?

Há diferença significativa na espessura da parede esofágica entre pacientes com DRGE erosiva e não erosiva, avaliados pela ultrassonografia endoscópica, com envolvimento da parede distante das lesões. Não há correlação entre o tempo de sintomas e o grau de espessamento³²(B).

Em pacientes com DRGE erosiva, há correlação entre as alterações estruturais da parede do esôfago inferior, identificadas pela ultrassonografia endoscópica, e o comprometimento funcional do esôfago (pressórico)³³(B).

RECOMENDAÇÃO

Há informação científica restrita e pouco consistente avaliando o uso da ultrassonografia endoscópica nas alterações estruturais da parede esofágica de pacientes com DRGE erosiva, sem aplicabilidade clínica no momento.

11. OS PACIENTES COM ASMA DEVEM SER INVESTIGADOS PARA DRGE?

A regurgitação frequente (maior que uma vez por semana) ou o refluxo de ácido no esôfago proximal excessivo (maior que 1,1% do tempo total ao exame de pHmetria esofágica com duplo canal) podem predizer a melhora de 20% nos sintomas da asma, com o uso de omeprazol diário 20, 40 ou 60 mg por três meses, com sensibilidade de 100% e especificidade de 44%, refletindo na certeza de resposta com razão de verossimilhança positiva de 1,78 e negativa de 0 (zero)³⁴(B).

Em terapêutica com pantoprazol 40 mg por dia durante 12 semanas, há melhora nos sintomas e na qualidade de vida, sem impacto nas provas de função respiratória, em pacientes com asma e sintomas respiratórios relacionados ao refluxo gastroesofágico³⁵(A).

Omeprazol 20 mg duas vezes ao dia e domperidona 10 mg três vezes ao dia durante 16 semanas reduzem o escore de sintomas matutinos em 8,5% (17,4% vs. 8,9%), o escore de sintomas noturnos em 14,2% (19,6% vs. 5,4%) e o escore de sintomas de refluxo em 7,1% (8,7% vs. 1,6%)³⁶(A).

O uso de lansoprazol 30 mg duas vezes ao dia por 24 semanas, em pacientes com asma e refluxo gastroesofágico, reduz o risco de exacerbação da asma em 12,3% - NNT 8³⁷(A).

A prevalência de sintomas de refluxo gastroesofágico em pacientes asmáticos pode ser de 82%. Os sintomas de refluxo têm sensibilidade de 92% e especificidade de 35% no diagnóstico de DRGE em pacientes asmáticos com e sem pH esofágico alterado (razão de verossimilhança positiva e negativa de 1,41 e 0,22)³⁸(A).

Em pacientes com e sem sintomas de refluxo e pH anormal, a presença de chiado tem sensibilidade e especificidade de 65% e 58% (razão de verossimilhança positiva e negativa de 1,54 e 0,60) e tosse, de 98% e 72% (razão de verossimilhança positiva e negativa de 3,5 e 0,02)³⁸(A).

RECOMENDAÇÃO

A presença de sintomas de refluxo em pacientes asmáticos aumenta pouco a probabilidade de certeza diagnóstica. O tratamento com IBP tem NNT de 8 para redução na exacerbação de sintomas asmáticos, em pacientes com DRGE. Em pacientes asmáticos com sintomas de refluxo, a pHmetria normal prediz a ausência de resposta terapêutica.

12. PACIENTES COM DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR (FIBROSE PULMONAR) DEVEM SER INVESTIGADOS PARA DRGE?

Em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, 67% têm refluxo gastroesofágico. Sintomas típicos de refluxo conferem para diagnóstico de DRGE, sensibilidade de 65% e especificidade de 71%. As razões de verossimilhança positiva e negativa são 2,24 e 0,49, respectivamente³⁹(A).

A prevalência de DRGE em pacientes com fibrose pulmonar idiopática pode ser de 87%, sendo que apenas 47% desses pacientes apresentavam sintomas de refluxo⁴⁰(A).

A prevalência de DRGE em pacientes com asma pode ser inferior (68%), sendo que pacientes com fibrose pulmonar podem ter mais refluxo gastroesofágico na região distal do esôfago do que pacientes com asma (76% vs. 57%)⁴⁰(A).

O risco de DRGE em pacientes com fibrose pulmonar pode ser de 94,1%, comparado com pacientes sem fibrose de risco de 50%. Somente 25% dos pacientes têm sintomas típicos de refluxo⁴¹(B).

RECOMENDAÇÃO

A associação de fibrose pulmonar na DRGE é elevada. Os sintomas típicos de refluxo nesses pacientes aumentam pouco a probabilidade de certeza diagnóstica.

13. PACIENTES COM APNEIA E/OU DISTÚRPIO DO SONO DEVEM SER INVESTIGADOS PARA DRGE?

Pacientes com apneia do sono têm mais eventos de DRGE em 8 horas do que pacientes sem apneia do sono, e tempo maior de pH < 4,0 ao exame de pHmetria esofágica. Em pacientes com apneia do sono, 53,4% dos episódios de refluxo são relacionados com apneia e hipopneia, e 46,8% de todas as apneias são relacionadas a episódios de refluxo⁴²(B).

Em pacientes em avaliação para distúrbios do sono, a avaliação pelo escore RDQ (*Reflux Disease Questionnaire*) identificou 12,8% de pacientes com DRGE. A sonolência excessiva está associada à intensidade dos sintomas de DRGE. Os pacientes com DRGE tiveram mais sonolência durante o dia⁴³(B).

Utilizando-se o *GERD Symptom Assessment Score* (GSAS) e o questionário *Sleep Heart Health Study Sleep Habits* (SHHS), verifica-se associação positiva entre os distúrbios do sono e a gravidade dos índices de sintomas. Um número maior de despertar durante o sono também está associado a maiores índices de sintomas de DRGE. Verifica-se ainda que pior qualidade do sono está relacionada a número maior de eventos de refluxo na pHmetria⁴⁴(B).

Nos pacientes com apneia do sono, a pirose retroesternal ou a regurgitação não estão relacionadas com a gravidade da apneia⁴⁵(B).

Em pacientes com apneia do sono, 81% de todos os eventos ácidos são associados a eventos respiratórios

(apneia ou hipopneia), apesar de não haver correlação entre os eventos e a magnitude do índice de apneia-hipopneia⁴⁶(B).

RECOMENDAÇÃO

Há associação entre DRGE e a apneia e/ou distúrbios do sono. Há correlação direta entre a intensidade dos sintomas da DRGE e dos distúrbios do sono. Não há correlação direta entre a intensidade dos sintomas da DRGE e a apneia do sono. Entretanto, há correlação direta entre os eventos de refluxo ácido e os distúrbios de sono e apneia.

14. PACIENTES COM SINAIS SUGESTIVOS DE LARINGITE POSTERIOR DEVEM SER INVESTIGADOS PARA DRGE?

Os sintomas (pigarro, tosse, *globus*, dor de garganta ou rouquidão) de pacientes com laringite crônica posterior não melhoram com o uso de esomeprazol 40 mg ao dia por 16 semanas, quando comparados ao placebo⁴⁷(A).

Após três meses de tratamento com lansoprazol 30 mg, não houve diferença no número de pacientes com laringite crônica que tiveram resolução parcial ou total dos sintomas (tosse, *globus*, dor de garganta ou rouquidão) quando comparado ao placebo⁴⁸(A).

Em pacientes com sintomas de laringite crônica, comparados àqueles com sintomas de pirose retroesternal e/ou regurgitação, há discrepância entre os sintomas e os parâmetros de refluxo (ao exame de pHmetria esofágica). Trinta e três por cento dos pacientes com laringite têm refluxo significativo, mas não têm sintomas típicos de refluxo. Episódios de refluxo laringofaríngeo ocorreram sem diferença entre pacientes com sintomas de laringite e típicos. Episódios de refluxo gastroesofágico no esôfago distal ao exame de pHmetria esofágica ocorreram também sem diferença entre os dois grupos⁴⁹(B).

Não há correlação entre os sintomas de laringite crônica e o grau de refluxo laríngeo. A pirose retroesternal foi pior no grupo com refluxo laríngeo do que em pacientes sem refluxo. Além disso os pacientes com refluxo laríngeo tiveram maior refluxo distal (número de episódios e porcentagem de tempo com pH < 4 ao exame de pHmetria esofágica) do que os pacientes sem refluxo laríngeo⁵⁰(B).

Os sintomas de laringite crônica, quando isoladamente comparados à pHmetria no diagnóstico de DRGE, fornecem razão de verossimilhança insuficiente para aumentar a certeza diagnóstica (Tabela 1)⁵¹(B).

Tabela 1 – Fatores associados à DRGE

Sintomas	Sensibilidade %	Especificidade	Razão positiva	Razão negativa
Tosse	31	53	0,65	1,30
<i>Globus</i>	3	91	0,33	1,06
Rouquidão	44	67	1,35	0,82
Dor na garganta	10	88	0,83	1,02

As razões de verossimilhança positiva < 1 e negativa > 1 definem sinais e sintomas que dificultam o diagnóstico da DRGE⁵¹(B).

RECOMENDAÇÃO

A resposta ao teste terapêutico com IBP em pacientes com sintomas de laringite crônica (tosse, *globus*, dor de garganta ou rouquidão) não aumenta a probabilidade isolada de diagnóstico de DRGE. Os sintomas de laringite crônica e típicos de refluxo gastroesofágico ocorrem dissociados da frequência e da intensidade do refluxo ácido (Figura 1).

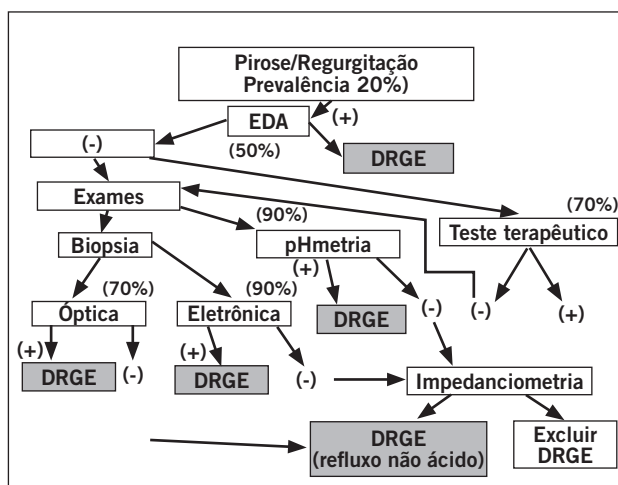


Figura 1 – Fluxograma de diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico.

REFERÊNCIAS

- Horowitz N, Moshkowitz M, Halpern Z, Leshno M. Applying data mining techniques in the development of a diagnostics questionnaire for GERD. *Dig Dis Sci* 2007;52:1871-8.
- Kim JH, Rhee PL, Park EH, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC. Clinical usefulness of subgrouping of patients with non-cardiac chest pain according to characteristic symptoms in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:320-5.
- Ho KY, Gwee KA, Khor JL, Selamat DS, Yeoh KG. Validation of a Graded Response Questionnaire for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease in an Asian Primary Care Population. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:680-6.
- Torres-Quevedo R, Manterola C, Sanhueza A, Bustos L, Pineda V, Vial M. Diagnostic properties of a symptoms scale for diagnosing reflux esophagitis. *J Clin Epidemiol* 2009;62:97-101.
- Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, Vigneri S, Scarlata P, Savarino V. Management strategy for patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. *Am J Gastroenterol* 2008;103:267-75.
- Juul-Hansen P, Rydning A. Endoscopy-negative reflux disease: what is the value of a proton-pump inhibitor test in everyday clinical practice? *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1200-3.
- Madan K, Ahuja V, Gupta SD, Bal C, Kapoor A, Sharma MP. Impact of 24-h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: defining the gold standard. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:30-7.
- Gillies RS, Stratford JM, Booth MI, Dehn TC. Oesophageal pH monitoring using the Bravo catheter-free radio capsule. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:57-63.
- Wenner J, Johnsson F, Johansson J, Oberg S. Wireless esophageal pH monitoring is better tolerated than the catheter-based technique: results from a randomized cross-over trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102:239-45.
- des Varannes SB, Mion F, Ducrotté P, Zerbib F, Denis P, Ponchon T *et al.* Simultaneous recordings of oesophageal acid exposure with conventional pH monitoring and a wireless system (Bravo). *Gut* 2005;54:1682-6.
- Bajbouj M, Becker V, Neuber M, Schmid RM, Meining A. Combined pH-metry/ impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms. *Digestion* 2007;76:223-8.
- Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54:449-54.
- Doença do Refluxo Gastroesofágico: Diagnóstico 13. Patterson RN, Johnston BT, MacMahon J, Heaney LG, McGarvey LP. Oesophageal pH monitoring is of limited value in the diagnosis of "reflux-cough". *Eur Respir J* 2004;24:724-7.
- Sermon F, Vanden Brande S, Roosens B, Mana F, Deron P, Urbain D. Is ambulatory 24-h dual-probe pH monitoring useful in suspected ENT manifestations of GERD? *Dig Liver Dis* 2004;36:105-10.
- Sharma N, Agrawal A, Freeman J, Vela MF, Castell D. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:521-4.
- Weigt J, Mönkemüller K, Peitz U, Malfertheiner P. Multichannel intraluminal impedance and pH-metry for investigation of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2007;25:179-82.
- Vaezi MF, Richter JE. Twenty-four-hour ambulatory esophageal pH monitoring in the diagnosis of acid reflux-related chronic cough. *South Med J* 1997;90:305-11.
- Hila A, Agrawal A, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:172-7.
- Stolte M, Vieth M, Schmitz JM, Alexandridis T, Seifert E. Effects of longterm treatment with proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease on the histological findings in the lower oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1125-30.
- Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, Areni A, Cenacchi G, Scialpi C, *et al.* Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:537-42.
- Labenz J, Nocon M, Lind T, Leodolter A, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, *et al.* Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2457-62.
- Vieth M, Kulig M, Leodolter A, Nauck E, Jaspersen D, Labenz J *et al.* Histological effects of esomeprazole therapy on the squamous epithelium of the distal oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:313-9.
- Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P *et al.* Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2299-306.
- Narayani RI, Burton MP, Young GS. Utility of esophageal biopsy in the diagnosis of nonerosive reflux disease. *Dis Esophagus* 2003;16:187-92.
- Solcia E, Villani L, Luinetti O, Trespi E, Strada E, Tinelli C *et al.* Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch* 2000;436:207-16.
- Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, Rabitti C, Emerenziani S, Guarino MP *et al.* Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:629-36.
- Calabrese C, Trerè D, Fabbri A, Cenacchi G, Vici M, Derenzini M *et al.* Endoscopic appearance of GERD: putative role of cell proliferation. *Dig Liver Dis* 2007;39:713-9.

28. Franchi A, Brogelli B, Massi D, Santucci M, De Campora E, Gallo O. Dilation of intercellular spaces is associated with laryngo-pharyngeal reflux: an ultrastructural morphometric analysis of laryngeal epithelium. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:907-11.
29. Villanacci V, Grigolato PG, Cestari R, Missale G, Cengia G, Klersy C *et al*. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy. *Digestion* 2001;64:1-8.
30. Kiesslich R, Kanzler S, Vieth M, Moehler M, Neidig J, Thanka Nadar BJ *et al*. Minimal change esophagitis: prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with non-erosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis* 2004;22:221-7.
31. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, Ng T, Adams S. Esophageal histology does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 2000;45:217-24.
32. Caletti GC, Ferrari A, Mattioli S, Zannoli R, Di Simone MP, Bocus P *et al*. Endoscopy versus endoscopic ultrasonography in staging reflux esophagitis. *Endoscopy* 1994;26:794-7.
33. Kawamura O, Sekiguchi T, Kusano M, Horikoshi T, Kikuchi K, Miyazaki M *et al*. Endoscopic ultrasonographic abnormalities and lower esophageal sphincter function in reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:598-605.
34. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395-405.
35. dos Santos LH, Ribeiro IO, Sánchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PF. **Evaluation of pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: a randomized prospective double-blind placebo-controlled study.** *J Bras Pneumol* 2007;33:119-27.
36. Sharma B, Sharma M, Daga MK, Sachdev GK, Bondi E. Effect of omeprazole and domperidone on adult asthmatics with gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol* 2007;13:1706-10.
37. Littner MR, Leung FW, Ballard ED 2nd, Huang B, Samra NK. Lansoprazole Asthma Study Group. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005;128:1128-35.
38. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999;115:654-9.
39. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, Golden JA, Hays SR, Hoopes C *et al*. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1078-84.
40. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J *et al*. High prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136-42.
41. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804-8.
42. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000;108 (Suppl 4A):120S-5S.
43. Guda N, Partington S, Shaw MJ, Leo G, Vakil N. Unrecognized GERD symptoms are associated with excessive daytime sleepiness in patients undergoing sleep studies. *Dig Dis Sci* 2007;52:2873-6.
44. Dickman R, Green C, Fass SS, Quan SF, Dekel R, Risner-Adler S *et al*. Relationships between sleep quality and Ph monitoring findings in persons with gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med* 2007;3:505-13.
45. Morse CA, Quan SF, Mays MZ, Green C, Stephen G, Fass R. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:761-8.
46. Berg S, Hoffstein V, Gislason T. Acidification of distal esophagus and sleep-related breathing disturbances. *Chest* 2004;125:2101-6.
47. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA *et al*. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006;116:254-60.
48. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, Inadomi JM, Gavin M, McCarthy DM. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:979-83.
49. Yorulmaz I, Ozlugedik S, Kucuk B. Gastroesophageal reflux disease: symptoms versus pH monitoring results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:582-6.
50. Noordzij JP, Khidr A, Desper E, Meek RB, Reibel JF, Levine PA. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope* 2002;112:2192-5.
51. Fraser AG, Morton RP, Gillibrand J. Presumed laryngo-pharyngeal reflux: investigate or treat? *J Laryngol Otol* 2000;114:441-7.