

A integração entre a asma e a doença do refluxo gastroesofágico mediada pela hiper-reatividade brônquica

Integration between asthma and gastroesophageal reflux disease mediated by bronchial hyperreactivity

Integración entre asma y enfermedad por reflujo gastroesofágico mediada por hiperreactividad bronquial

Recebido: 20/01/2025 | Revisado: 30/01/2025 | Aceitado: 30/01/2025 | Publicado: 02/02/2025

Bruno Luís Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7245-6670>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: bruno-loa@hotmail.com

Bruna Espadinha Rossi de Barros

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2214-7277>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: brunaespadinharossidebarros@gmail.com

Luiza Albuquerque Miqueri da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7455-1528>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: lualbuquerquemiqueri@gmail.com

Maria Victoria Delmonte Dias da Motta

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4745-7094>
Centro Universitário de Valença, Brasil
E-mail: delmontemariavictoria@gmail.com

Arthur Moura de Matos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-9622>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: arthurmouram@unipam.edu.br

Pedro Henrique Lara Oliveira de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7609-9352>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: pedrohenriquelara02@gmail.com

João Aluizio Pimentel

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4783-487X>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: joaopimentelcod@gmail.com

João Ferreira Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5163-2091>
Centro Universitário de Valença, Brasil
E-mail: joaofsbm17@gmail.com

Larah Lisier de Lima Palmeira Reis

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0517-3073>
Centro Universitário de Valença, Brasil
E-mail: lahahreis12@gmail.com

Christopher Boaventura do Couto Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2680-2457>
Universidade do Vale do Sapucaí, Brasil
E-mail: boaventura.chris@outlook.com

Júlia Cerize Kolling

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5996-6916>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: jcerizekolling@gmail.com

João Gabriel Bruzadelli Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0013-9803>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: jbruzadellibarbosa@hotmail.com

Resumo

Introdução: A asma é uma das doenças atópicas mais prevalentes no mundo e sua conexão com a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) tem se tornado um objeto de pesquisa relevante no cenário médico contemporâneo. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo caracterizar os mecanismos fisiopatológicos que integram a asma e a DRGE, sobretudo, a hiper-responsividade brônquica, alicerçando a construção do conhecimento com base em revisões de literatura robustas. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca das características clínicas gerais sobre a correlação fisiopatológica entre a asma e a doença do refluxo gastroesofágico. Utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta norteadora. Ademais, realizou-se o cruzamento dos descritores “Asma”; “Doença do Refluxo Gastroesofágico”; “Fisiopatologia”, nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados e Discussão:** Os estudos demonstram algumas evidências que corroboram a integração entre os mecanismos fisiopatológicos das doenças, hipotetizando que existe um ciclo de retroalimentação entre as patologias, onde uma pode provocar e exacerbar a outra. Com destaque, a hiper-responsividade brônquica, a teoria da microaspiração e a teoria das alterações pressóricas decorrentes da broncoconstrição são as que melhores embasam essa integração. **Conclusão:** Existe uma clara integração fisiopatológica entre as doenças, contudo, ainda não foi possível utilizar desse conhecimento para se estabelecer um consenso propedêutico para melhorar o prognóstico dos pacientes asmáticos com DRGE ou vice-versa.

Palavras-chave: Asma; Doença do refluxo gastroesofágico; Fisiopatologia.

Abstract

Introduction: Asthma is one of the most prevalent atopic diseases in the world and its connection with gastroesophageal reflux disease (GERD) has become a relevant object of research in the contemporary medical scenario. **Objective:** The aim of this study was to characterize the pathophysiological mechanisms that integrate asthma and GERD, especially bronchial hyperresponsiveness, by building knowledge based on robust literature reviews. **Materials and Methods:** This is an integrative literature review on the general clinical characteristics of the pathophysiological correlation between asthma and gastroesophageal reflux disease. The PICO strategy was used to develop the guiding question. In addition, the descriptors “Asthma”; “Gastroesophageal Reflux Disease”; “Pathophysiology” were cross-referenced in the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar and Virtual Health Library (VHL) databases. **Results and Discussion:** The studies show some evidence that corroborates the integration between the pathophysiological mechanisms of the diseases, hypothesizing that there is a feedback loop between the pathologies, where one can provoke and exacerbate the other. In particular, bronchial hyperresponsiveness, the microaspiration theory and the theory of pressure changes resulting from bronchoconstriction are the ones that best support this integration. **Conclusion:** There is a clear pathophysiological integration between the diseases; however, it has not yet been possible to use this knowledge to establish a propaedeutic consensus to improve the prognosis of asthmatic patients with GERD or vice versa.

Keywords: Asthma; Gastroesophageal reflux disease; Pathophysiology.

Resumen

Introducción: El asma es una de las enfermedades atópicas más prevalentes en el mundo y su conexión con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se ha convertido en un relevante objeto de investigación en el escenario médico contemporáneo. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue caracterizar los mecanismos fisiopatológicos que integran el asma y la ERGE, especialmente la hiperreactividad bronquial, mediante la construcción de conocimientos basados en sólidas revisiones bibliográficas. **Materiales y métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica integradora sobre las características clínicas generales de la correlación fisiopatológica entre el asma y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se utilizó la estrategia PICO para desarrollar la pregunta guía. Además, se cruzaron los descriptores “Asma”; “Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico»; “Fisiopatología” en las bases de datos National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar y Virtual Health Library (BVS). **Resultados y Discusión:** Los estudios muestran algunas evidencias que corroboran la integración entre los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades, hipotetizando que existe un bucle de retroalimentación entre las patologías, donde una puede provocar y exacerbar la otra. En particular, la hiperreactividad bronquial, la teoría de la microaspiración y la teoría de los cambios de presión resultantes de la broncoconstricción son las que mejor apoyan esta integración. **Conclusión:** Existe una clara integración fisiopatológica entre las enfermedades; sin embargo, aún no ha sido posible utilizar estos conocimientos para establecer un consenso propedéutico que mejore el pronóstico de los pacientes asmáticos con ERGE o viceversa.

Palabras clave: Asma; Enfermedad por reflujo gastroesofágico; Fisiopatología.

1. Introdução

No contexto das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), a asma se apresenta como uma das mais comuns e prevalentes em adultos e crianças. É definida por uma inflamação crônica das vias aéreas com apresentação clínica derivada da limitação do fluxo de ar, a qual é explicada, dentre muitos fatores, pela hiper-reatividade brônquica. Em relação aos seus aspectos etiológicos, pode-se dizer que a asma decorre de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, o que reflete a diversidade entre os graus inflamatórios e de remodelação das vias aéreas. Além disso, é válido ressaltar que existem classificações para os tipos de asma, permitindo a seriação dos pacientes, principalmente, em alérgicos e não alérgicos (Santini *et al.*, 2023).

Epidemiologicamente, estima-se que existam cerca de 300 milhões de indivíduos portadores de asma em todo o mundo, além de que mais de 200 mil pessoas falecem em decorrência da doença anualmente (Santini *et al.*, 2023). O mecanismo central da patogênese da asma está alicerçado na hiper-reatividade brônquica, sendo fruto de uma resposta acentuada do sistema imunológico a um estímulo que é pouco imunogênico para a maioria da população. Diante desse cenário, há a liberação de interleucinas pró-inflamatórias responsáveis por, continua e irreversivelmente, remodelar as vias aéreas, ocasionando a limitação do fluxo de ar e, por conseguinte, os sintomas de tosse, sibilos e dispneia (Guimarães *et al.*, 2024).

Outra doença que se entrelaça com a asma devido ao mecanismo de inflamação crônica é a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Pode ser caracterizada pelo retorno do conteúdo gástrico para o esôfago, resultando em uma sintomatologia composta por azia, eructação, tosse, regurgitação e, mais gravemente, lesões esofágicas. Essa situação ocorre quando o esfíncter esofágico não consegue conter o conteúdo, seja por razão anatômica e/ou funcional, havendo a possibilidade, inclusive, dos pulmões serem alcançados. Etiologicamente, a obesidade, o tabagismo e o uso em demasia de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) despontam como as principais causas (Richter & Rubenstein, 2018; Rodrigues *et al.*, 2024).

Nesse contexto, muitos estudos propõem uma via de mão-dupla entre a asma e a DRGE. Especula-se que a microaspiração de conteúdo gástrico ou alterações do reflexo vagal associadas ao refluxo podem desencadear ou exacerbar o quadro asmático. Por sua vez, a utilização de medicações beta-agonistas, utilizadas no tratamento da asma, ou mudanças na pressão intratorácica decorrentes da hiperinsuflação podem provocar a redução do tônus do esfíncter esofágico inferior, propiciando o retorno do conteúdo gástrico. Essa interrelação pode ser o alicerce de um ciclo fisiopatológico em que uma condição agrava ou desencadeia a outra, resultando em danos à saúde do paciente (Althoff & Sharma, 2023; Bortoli *et al.*, 2021; Guimarães *et al.*, 2022).

Ao se analisar os aspectos epidemiológicos dessa correlação, é possível constatar parâmetros relevantes para a temática. Estima-se que a prevalência da DRGE em pacientes asmáticos seja de, aproximadamente, 30% a 90%, deflagrando uma importância considerável no que tange ao cuidado com esses indivíduos e as demandas suscitadas pelas doenças (Eugenia, 2018). O objetivo desta revisão, portanto, é identificar na literatura existente, relatos e informações sobre a integração fisiopatológica entre a asma e a doença do refluxo gastroesofágico, enfatizando as manifestações clínicas que podem estar associadas, assim como aspectos ligados ao diagnóstico e ao tratamento que pode ser ofertado aos pacientes.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa e de natureza quantitativa na quantidade de artigos selecionados e qualitativa nas análises realizadas (Pereira *et al.*, 2018). A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos

estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (Souza *et al.*, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Como pacientes com asma podem ser afetados pela doença do refluxo gastroesofágico?” Nela, observa-se o P: “Pacientes com asma”; I: “Doença do Refluxo Gastroesofágico”; C: “Como ocorre essa influência?”; O: “Como devem ser manejados?”.

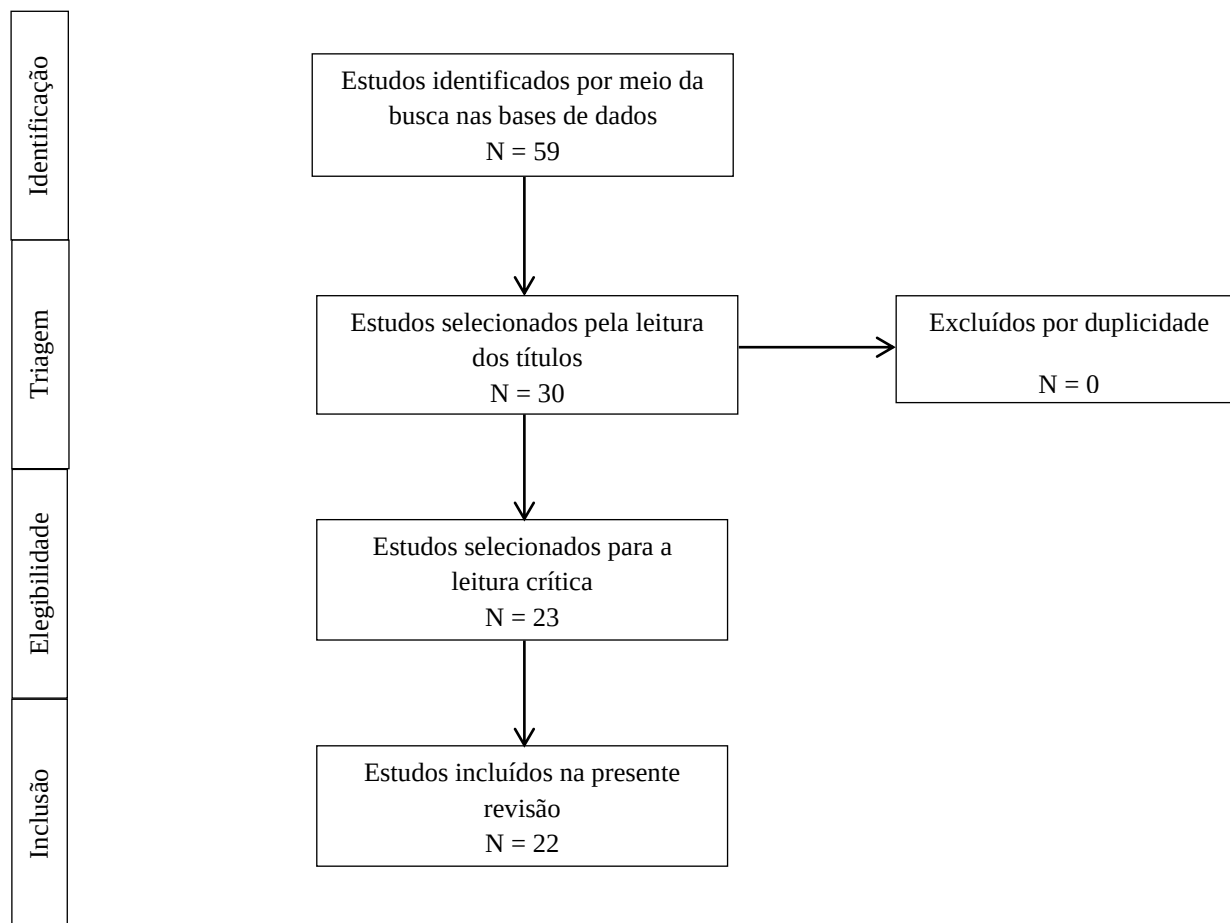
Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: Asma; Doença do Refluxo Gastroesofágico; Fisiopatologia. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or”, “not”, “e”, “ou”, “não”, “y”, “o bien” e “no”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed). A busca foi realizada durante o mês de Janeiro de 2025. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês, espanhol e português, publicados nos anos de 2017 a 2024, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não estavam em língua portuguesa, espanhola ou inglesa, que não foram submetidos a revisão por pares, que não tiveram enfoque na correlação entre a asma e a doença do refluxo gastroesofágico, sobretudo em relação aos aspectos clínicos e prognósticos, portanto, foram excluídos por não obedeceram aos critérios.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 59 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 30 artigos foram selecionados. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 29 artigos não foram utilizados por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Foram selecionados 22 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados.

A seguir, a Figura 1 esquematiza a metodologia empregada na elaboração dessa revisão, destacando as etapas que foram realizadas para contemplar o objetivo proposto.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 sintetiza os principais artigos que foram utilizados na presente revisão de literatura, contendo informações relevantes sobre os mesmos, como os autores do estudo, o ano de publicação, o título e a metodologia do estudo realizado.

Tabela 1 – Visão geral dos estudos incluídos nessa revisão sistemática sobre a correlação fisiopatológica entre a asma e a doença do refluxo gastroesofágico.

	Estudo	Título	Metodologia do Estudo
1.	Althoff e Sharma, (2023)	Gastroesophageal Reflux, Atopic Dermatitis, and Asthma: Finally Evidence for Causal Links?	Revisão de Literatura
2.	Althoff et al., (2021)	Asthma and Three Colinear Comorbidities: Obesity, OSA, and GERD	Revisão de Literatura
3.	Alves, (2017)	Associação entre doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e asma: revisão bibliográfica	Revisão de Literatura
4.	Benedictis e Bush, (2017)	Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux in children	Revisão de Literatura
5.	Bortoli et al., (2021)	Doença do refluxo gastroesofágico - uma revisão da literatura	Revisão de Literatura
6.	Brew et al., (2022)	Comorbidity of atopic diseases and gastroesophageal reflux: evidence of a shared cause	Revisão de Literatura
7.	Broers et al., (2017)	Gastroesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease	Revisão de Literatura
8.	Eugenia, (2018)	Interplay between asthma and gastroesophageal reflux disease: A controversial issue	Revisão de Literatura

9.	Gong et al., (2024)	Shared genetic architecture between gastroesophageal reflux disease, asthma, and allergic diseases	Revisão de Literatura
10.	Grandes et al., (2022)	Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: A Narrative Review	Revisão de Literatura
11.	Griffiths et al., (2020)	Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease	Revisão de Literatura
12.	Guimarães et al., (2022)	Doença do Refluxo Gastroesofágico: revisão de literatura	Revisão de Literatura
13.	Guimarães et al., (2024)	Diagnóstico e tratamento da asma: uma revisão de literatura	Revisão de Literatura
14.	Hait e McDonald, (2018)	Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on Mucosal Immunity and Atopic Disorders	Revisão de Literatura
15.	Kim et al., (2020)	Bidirectional association between GERD and asthma in children: two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort	Revisão de Literatura
16.	Kosec et al., (2020)	Significance of Extra-Esophageal Symptoms in Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease	Revisão de Literatura
17.	Lupu et al., (2022)	Gastroesophageal Reflux in Children with Asthma	Revisão de Literatura
18.	Mallah et al., (2021)	Gastroesophageal reflux disease and asthma exacerbation: A systematic review and meta-analysis	Revisão de Literatura
19.	Pacheco, (2018)	The Relationship Between Asthma and Gastro-Esophageal Reflux	Revisão de Literatura
20.	Richter e Rubenstein, (2018)	Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease	Revisão de Literatura
21.	Rodrigues et al., (2024)	Doença do refluxo gastroesofágico: uma revisão da literatura	Revisão de Literatura
22.	Santini et al., (2023)	Asma brônquica: uma revisão de literatura	Revisão de Literatura

Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

O presente estudo avaliou 22 trabalhos sobre a correlação fisiopatológica entre a asma e a doença do refluxo gastroesofágico, os quais evidenciaram aspectos clínicos das doenças, bem como relataram casos que foram estudados e utilizados como embasamento teórico para a construção do conhecimento médico. Ademais, a conjugação entre as características teóricas e os relatos de casos é fundamental para a compreensão integral da história natural dessa doença e para embasar novas propedêuticas. Assim, a discussão dos relatos clínicos viabiliza a sedimentação do conhecimento médico e permite que um melhor cuidado possa ser oferecido aos futuros pacientes.

Além das manifestações esofágicas, a DRGE apresenta sintomas que atingem outros sintomas além do gastrointestinal. Nesse espectro, a sintomatologia pulmonar é a mais considerável, haja vista a interrelação anatômica que ocorre entre o esôfago e a traqueia. Dentre os principais aspectos clínicos, destacam-se a exacerbação da asma, a tosse crônica e fibrose pulmonar idiopática. Especificamente no que tange à asma, existem dois mecanismos propostos para explicar a conexão entre essas doenças. A saber, a microaspiração de conteúdo gástrico provoca e aumenta a inflamação das vias aéreas, sintomas respiratórios e lesões pulmonares. Além disso, o refluxo gástrico promove uma estimulação vagal que leva à broncoconstrição e sintomas respiratórios. Por fim, essa constrição dos brônquios, em associação com a hiperinsuflação, pode induzir alterações na pressão intratorácica, resultando na diminuição do tônus do esfíncter esofágico inferior (Althoff *et al.*, 2021; Alves, 2017; Eugenia, 2018).

Acerca desse aumento da pressão intratorácica, Pacheco (2018) discorre os mecanismos físicos envolvidos na fisiopatologia. Na situação de broncoconstrição, existe a demanda por uma maior pressão inspiratória negativa que pode provocar uma pressão abdominal positiva, o que compromete a barreira anti-refluxo esfíncteriana inferior. Em adição a isso, a obstrução das vias aéreas superiores pode provocar a entrada de ar no esôfago e comprometer a barreira anti-refluxo esfíncteriana superior, seja através de oscilações de pressão esofágica, seja através da distensão gástrica com ar, favorecendo o processo fisiopatológico da DRGE.

Nesse viés de análise, Althoff e Sharma (2023) destacam pontos importantes na relação entre as doenças. Os autores relatam que pacientes asmáticos que apresentam a DRGE possuem maior risco de exacerbação e pior qualidade de vida, fazendo da patologia gastrointestinal um importante fator de risco modificável para essa população. Embora a revisão realizada por Althoff et al. (2021) tenha encontrado estudos que dissertam sobre a melhora dos sintomas da asma com a utilização de lansoprazol para o controle sintomático da DRGE, ainda não evidências robustas para fornecer a indicação sistemática desse tipo de propeidética. Outro destaque que os autores realizaram diz respeito a uma possível duração do tratamento para que se obtivesse resultados sólidos e que alterassem o prognóstico dos pacientes asmáticos.

Em relação à prevalência da DRGE concomitante à asma, Broers et al. (2017) conduziram uma revisão de literatura abrangente sobre a temática. Foi constatado que esse parâmetro epidemiológico é bastante variável, com índices de 30% a 90%, explicados, sobretudo, pelos diferentes tipos de métodos diagnósticos para a DRGE. Por exemplo, a maioria dos trabalhos analisados considerou o diagnóstico da DRGE com base, apenas, em questionários acerca dos sintomas dispépticos, sem a realização da pHmetria esofágica, que é o exame padrão-ouro. Esses achados são embasados por Grandes et al. (2022), no qual os autores encontraram uma prevalência semelhante nos estudos analisados. Além da confirmação dos primeiros parâmetros, esse estudo acrescenta que pode haver benefícios na utilização de inibidores da bomba de prótons (IBP's) sobre os sintomas e a qualidade de vida de pacientes asmáticos que estão exacerbando na presença da DRGE.

Em adição a isso, Benedictis e Bush (2017) realizam uma revisão sobre os impactos dos sintomas extraesofágicos da DRGE em pacientes pediátricos. Os autores verificaram que há um papel essencial do refluxo gástrico no que diz respeito à exacerbação de sintomas respiratórios, como a tosse. Paradoxalmente, houve a constatação de que a utilização de IBP's não foram eficazes em atenuar esse sintoma. Nesse sentido, o estudo ressalta a importância das medidas não-farmacológicas como mudanças alimentares e a prática de exercícios físicos para ajudar na mitigação dos sintomas respiratórios. Complementarmente, Griffiths et al. (2020) acrescentam que, além da tosse, o refluxo do conteúdo gástrico está relacionado disfunções das cordas vocais e distúrbios do sono, e reforçam a inconclusividade sobre o uso de IBP's com o intuito de melhorar esses sintomas em pacientes asmáticos.

Conforme já é consenso na fisiopatologia da asma, os fatores genéticos são de grande relevância para sua explicação. De forma a complementar essa observação, foi conduzido um estudo por Brew et al. (2022) no qual objetivou-se verificar o compartilhamento causal entre a DRGE e as doenças atópicas, incluindo a asma. Foram incluídos registros de mais de 46 mil gêmeos com o intuito de avaliar a prevalência dessa categoria de patologias, sendo possível obter uma clara correlação entre a DRGE e as doenças atópicas, sobretudo, a asma. De maneira mais específica, pode-se dizer que há uma influência de polimorfismo genético em genes relacionados à inflamação, sobretudo, àqueles que codificam a produção de interleucinas, como por exemplo o gene ORMDL3. Outros genes específicos que podem estar relacionados é o MYH11, responsável por afetar a função do esfíncter esofágico inferior, e o TRPV1, que aumenta a sensibilidade ao ácido gástrico, exacerbando os sintomas respiratórios (Gong et al., 2024).

Hait e McDonald (2018) propuseram uma análise abrangente da interrelação entre as doenças por meio de uma revisão sistemática da literatura. Os autores destacam que a prevalência conjunta das patologias varia entre 32% e 80%, um intervalo de confiança considerável perante outros trabalhos, o que reforça a veracidade das informações. Além disso, há o apoio das teorias da microaspiração de conteúdo gástrico e a da exacerbação do reflexo vagal como mecanismos agravantes da asma mediados pela DRGE, favorecendo a correlação entre as doenças. Diferentemente de outros estudos, os autores relataram melhora dos sintomas asmáticos com a terapia baseada em IBP's, contudo, explicitaram a necessidade de mais pesquisas e análises para que se indique formalmente a propeidética.

É factível dizer que a população pediátrica apresenta um maior acometimento por doenças alérgicas e, dentre elas, a asma é uma das principais causadoras de morbimortalidade. A concomitância entre essa patologia atópica e a DRGE é de grande

importância para a manutenção da saúde desses indivíduos, haja vista o grande impacto na qualidade de vida devido aos sintomas e suas exacerbações (Kosec *et al.*, 2020). Nesse sentido, em uma coorte que foi realizada na Coreia do Sul, foi percebido que a chance de uma criança com asma ter a DRGE é 1,36 vezes maior do que aquela criança que é hígida (Kim *et al.*, 2019). Complementarmente, outro estudo semelhante foi desenvolvido na Romênia, no qual a probabilidade do mesmo acontecimento é de 2,86 vezes (Lupu *et al.*, 2022).

Por fim, Mallah *et al.* (2021) conduziram uma robusta revisão de literatura combinada com meta-análise. Os autores analisaram 32 estudos, conduzidos em 14 países diferentes, os quais englobaram mais de 1 milhão e 200 mil pacientes. Foi percebido que pacientes com a DRGE eram frequentemente mais acometidos pelas exacerbações da asma, além da maior necessidade de intervenção com corticoterapia oral. Além disso, a taxa de prevalência das concomitâncias entre as doenças seguiu o padrão observado em outros trabalhos, variando entre 30% e 90%.

4. Conclusão

Conclui-se, portanto, que existe uma clara correlação fisiopatológica entre a asma e a doença do refluxo gastroesofágico. Nesse cenário, os mecanismos que interligam as doenças dizem respeito ao papel da microaspiração do conteúdo gástrico e o desequilíbrio pressórico causado pela broncoconstrição, principalmente. Ademais, a presença de estudos robustos que elucidam a prevalência concomitante das duas patologias é um fator-chave na hipotetização de causalidade entre as variáveis. O mais aceito, hodiernamente, é que há a formação de um ciclo de retroalimentação entre a fisiopatologia da asma e da DRGE, o qual uma pode provocar e exacerbar a outra. Dentro desse conceito, a hiper-responsividade brônquica destaca-se como um fator preponderante na integração fisiopatológica, haja vista que ambas as doenças exploram esse mecanismo para suas manifestações, em essência. Em relação aos aspectos terapêuticos, não se tem um consenso de que os IBP's podem contribuir na redução do aumento sintomático respiratório decorrente da regurgitação de conteúdo gástrico, contudo, existem trabalhos apontando nessa direção.

Essa revisão destaca, também, que são necessárias pesquisas de alto valor científico sobre essa correlação fisiopatológica, priorizando a análise de um espectro mais multidisciplinar e abrangente. Outrossim, a investigação dos mecanismos anatômicos, fisiopatológicos e aspectos do tratamento envolvidos é de suma importância, haja vista que são determinantes para a compreensão dos casos. Futuramente, para que o enfrentamento de cenários semelhantes seja realizado com excelência, estudos prospectivos e análises epidemiológicas devem ser feitos, avaliando, de forma mais precisa, os resultados e seus diversos contextos de abordagem, ponderando formas de se abordar a asma em pacientes com a doença do refluxo gastroesofágico, com o intuito de oferecer um cuidado integral, resolutivo e humanizado para esses indivíduos.

Referências

- Althoff, M. D., Ghinca, A., Wood, L. G., Holguin, F., & Sharma, S. (2021). Asthma and three colinear comorbidities: obesity, OSA, and GERD. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(11), 3877-3884.
- Althoff, M. D., & Sharma, S. (2023). Gastroesophageal reflux, atopic dermatitis, and asthma: finally evidence for causal links?. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 207(2), 117-118.
- Alves, J. C. A. de O. (2017). *Associação entre doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e asma: Revisão bibliográfica*. [Trabalho de conclusão de curso, Centro Universitário de Brasília].
- Benedictis, F. M., & Bush, A. (2018). Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children. *Archives of disease in childhood*, 103(3), 292-296.
- Bortoli, V. F., de Oliveira, G. A., Zonin, J. M., da Silva, L. N. A., Nunes, P. L. P., & Sinhorin, Y. N. (2021). Doença do refluxo gastroesofágico-uma revisão da literatura Gastroesophageal reflux disease-a review of the literature. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 14245-14253.
- Brew, B. K., Almqvist, C., Lundholm, C., Andreasson, A., Lehto, K., Talley, N. J., & Gong, T. (2022). Comorbidity of atopic diseases and gastro-oesophageal reflux: evidence of a shared cause. *Clinical & Experimental Allergy*, 52(7), 868-877.

- Broers, C., Tack, J., & Pauwels, A. (2018). gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(2), 176-191.
- Eugenia, Y. (2018). Interplay between asthma and gastroesophageal reflux disease: A controversial issue. *Arch. Asthma Allergy Immunol*, (2), 6.
- Gong, T., Kuja-Halkola, R., Harder, A., Lundholm, C., Smew, A. I., Lehto, K., ... & Brew, B. K. (2024). Shared genetic architecture between gastro-esophageal reflux disease, asthma, and allergic diseases. *Communications Biology*, 7(1), 1077.
- Grandes, X. A., Manjunatha, R. T., Habib, S., Sangaraju, S. L., & Yopez, D. (2022). Gastroesophageal reflux disease and asthma: A Narrative Review. *Cureus*, 14(5).
- Griffiths, T. L., Nassar, M. A., & Soubani, A. O. (2020). Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 14(8), 767-775.
- Guimarães, I. M. F., Corrêa, L. S. G., & Ferraz, A. R. (2022). Doença do Refluxo Gastroesofágico: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 15, e10828-e10828.
- Guimarães, A. C. C. M., Ribeiro Filho, M. N., Silva, A. C. P., de Almeida Cunha, J., da Silva Neto, J. T., de Paula, L. R. F., ... & de Carvalho, N. R. (2024). Diagnóstico e tratamento da asma: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 6(8), 5230-5240.
- Hait, E. J., & McDonald, D. R. (2019). Impact of gastroesophageal reflux disease on mucosal immunity and atopic disorders. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 57(2), 213-225.
- Kim, S. Y., Kim, H. R., Min, C., Oh, D. J., Park, B., & Choi, H. G. (2020). Bidirectional association between GERD and asthma in children: two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort. *Pediatric Research*, 88(2), 320-324.
- Košec, A., Žaja, O., Matovinović, F., Jelavić, B., & Baudoin, T. (2020). Significance of Extra-Esophageal Symptoms in Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease. *International archives of otorhinolaryngology*, 24(04), 472-476.
- Lupu, V. V., Miron, I., Tarca, E., Trandafir, L. M., Anton-Paduraru, D. T., Moisa, S. M., ... & Lupu, A. (2022). Gastroesophageal reflux in children with asthma. *Children*, 9(3), 336.
- Mallah, N., Turner, J. M., González-Barcala, F. J., & Takkouche, B. (2022). Gastroesophageal reflux disease and asthma exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 33(1), e13655.
- Pacheco, A. (2018). The relationship between asthma and gastro-esophageal reflux. *Reflux Aspiration and Lung Disease*, 137-164.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Richter, J. E., & Rubenstein, J. H. (2018). Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 154(2), 267-276.
- Rodrigues, E. B. S., Júnior, C. N. C., Pissolato, M. L. R., & de Sousa Flizikowski, R. T. (2024). Doença do refluxo gastroesofágico: uma revisão da literatura. *Journal Archives of Health*, 5(3), e2199-e2199.
- Santini, J. X., Couto, L. C., Besagio, B. P., de Andrade, E. C., Cardoso, G. G., Bonadio, A. C., & de Carvalho, F. B. (2023). Asma brônquica: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(4), 18355-18365.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.