

REFERAT GENERAL

Refluxul gastroesofagian și astmul bronșic – mecanismele fiziopatologice și managementul lor

Gabriela Jimborean¹, Edith Simona Ianos¹, Emese Aberle², Alexandra Comes²

1. U.M.F. Târgu-Mureș, Clinica de Pneumologie Târgu-Mureș; 2. Clinica de Pneumologie, Spitalul Clinic Județean Mureș

REZUMAT

Refluxul gastroesofagian și astmul bronșic sunt comorbidități frecvent întâlnite, ce întrețin o relație ambivalentă generatoare a unui cerc vicios în care refluxul gastroesofagian crește simptomele astmatice sau precipită astmul bronșic, iar astmul bronșic poate declanșa sau agrava boala de reflux gastroesofagian. Mecanismele fiziopatologice ale acestor interrelații sunt imperfect elucidate, în ciuda preocupărilor intense ale specialiștilor din cele două domenii. Au fost incriminate: reflexele vagale bronhoconstrictoare eso-bronșice, hiperreactivitatea bronșică și inflamația neurogenă indusă de pătrunderea acidului clorhidric în esofag, microaspirația acidului clorhidric în căile respiratorii cu efecte „trigger” astmatice, creșterea rezistenței bronșice sau intensificarea răspunsului imun la antigene. Obstrucția bronșică din astmul bronșic necontrolat și unele efecte ale medicației antiastmatice pot scădea presiunea sfincțerului esofagian inferior, cu declanșarea sau agravarea refluxului gastroesofagian. Diagnosticul refluxului gastroesofagian la pacienții astmatici implică un examen clinic atent, dar și teste funcționale digestive (monitorizarea timp de 24 de ore a pH-ului esofagian) și morfologice (eso-gastroscopia). Tratamentul bolii de reflux gastroesofagian la pacienții cu AB reclamă eliminarea factorilor de risc comuni ambelor afecțiuni, regim igienico-dietetic, inhibitori de pompă de protoni.

Cuvinte-cheie: refluxul gastroesofagian, astmul bronșic, monitorizarea 24 de ore a pH-ului esofagian, tratament antireflux

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux and asthma - pathogenetic mechanisms and treatment

Gastroesophageal reflux and bronchial asthma are frequently encountered comorbidities that maintain an ambivalent relationship, generating a vicious circle where gastroesophageal reflux increases asthmatic symptoms or precipitates bronchial asthma and asthma can trigger or worsen gastroesophageal reflux disease. Pathogenetic mechanisms of these interrelation are imperfectly understood, despite intense concerns of specialists in both areas. There have been incriminated: esobronchial constrictor vagal mediated reflexes, bronchial hyperreactivity, neurogenic inflammation induced by hydrochloric acid penetration in the esophagus, airways hydrochloric acid microaspiration with asthmatic trigger effects, increased bronchial resistance or increased immune response to antigens. Bronchial obstruction and some antiasthmatic medication can decrease lower esophageal sphincter pressure and thus triggering or aggravating gastroesophageal reflux. The diagnosis of the gastroesophageal reflux in asthmatics involves a careful clinical exam, digestive functional test (up to 24 hours monitoring esophageal pH) and esogastroscopy. Gastroesophageal reflux treatment in asthmatic patients claims elimination of both disease risk factors, diet, proton-pump inhibitors.

Keywords: Gastroesophageal reflux, asthma, esophageal 24 hours pH monitoring, antireflux therapy

Introducere

Asocierea refluxului gastroesofagian cu astmul bronșic este frecvent întâlnită. Cele două condiții întrețin o relație ambivalentă, generatoare a unui cerc vicios în care refluxul gastroesofagian precipită dezvoltarea astmului bronșic sau crește simptomele astmatice, iar astmul bronșic poate declanșa sau agrava boala de reflux gastroesofagian ³.

Refluxul gastroesofagian (RGE) reprezintă regurgitarea lichidului gastric (ce conține HCl, pepsină, alimente, uneori bilă refluată din duoden) în esofag.

RGE este considerat fiziologic dacă este postprandial, scurt (câteva secunde), tranzitor și asimptomatic. Sub această formă este prezent frecvent în populația generală și poate afecta toate vârstele. RGE fiziologic apare în urma relaxării tranzitorii a sfincțerului esofagian inferior (SEI), a unei presiuni abdominale crescute și a unei presiuni gastrice crescute față de presiunea esofagiană, care este negativă din cauza presiunii

intrapleurale negative. RGE simplu fără consecințe poate fi intermitent sau permanent ^{3, 10, 22}.

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) se definește ca RGE asociat cu simptome neplăcute, de o frecvență și intensitate crescute. BRGE cuprinde RGE cronic de peste 6 luni, mai mult de o dată pe săptămână, cu cantitate mare de HCl care rămâne mai mult în esofag, ce refluază la un nivel mai înalt față de normal și care determină efecte digestive și extra-digestive notabile ^{1, 3, 10}.

În condiții fiziologice, tractul respirator nu vine în contact direct cu conținutul gastrointestinal, datorită eficienței mecanismelor sale protectoare: reflexul de deglutiție, închiderea reflexă a laringelui în momentul dilatației esofagiene bruste, reflexul de tuse, integritatea anatomo-funcțională a SEI.

Cauzele BRGE și factorii de risc

Cauzele BRGE sunt complexe, incomplet cunoscute la toți pacienții și cuprind, de regulă, mai mulți factori asociați

locali sau externi. Principalii factori de risc pentru BRGE sunt factorii locali: deficitul funcțional al SEI (principala barieră antireflux), scăderea „clearance-ului și a protecției mucoasei esofagiene” (scăderea peristalticii normale a esofagului, poziții antigraționale, scăderea alcalinității secreției salivare sau a producției mucoase esofagiene) ^{6, 10, 14, 21}.

Refluxul apare când se inversează gradientul de presiune dintre SEI și stomac (scade presiunea SEI și crește presiunea gastrică). Scăderea tonusului sfincterian poate fi determinată de slăbiciunea musculară sau de o relaxare inadecvată a musculaturii SEI. Incompetența SEI apare în condiții diferite: sclerodermie, miopatii (diabet, miozite, consum de lungă durată a corticoizilor etc.), sarcina, fumatul, medicamente miorelaxante (beta-adrenergice, aminofilina, nitrați, blocante ale canalelor de calciu), rezecții chirurgicale, esofagite ^{9, 21, 22}.

Alți factori de risc pentru BRGE sunt: hernia hiatală (60% din populația peste 50 de ani), anomalii peristaltismului esofagian, staza gastrică antrală, încetinirea evacuării gastrice, hipersecreția acidă, creșterea presiunii abdominale (prin obezitate ²⁸, tuse, sarcină, purtarea de haine ce strâng talia), anteflexia trunchiului, diminuarea secreției salivare de bicarbonat, creșterea frecvenței refluxului nocturn ³¹, factori exogeni (fumatul, dieta bogată în alimente stimulatoare, medicamente) etc. ^{6, 11}.

Simptomele BRGE

Simptome BRGE pot fi prezente la nivel digestiv sau extra-digestiv. Cel mai adesea, pacienții prezintă: pirozis, regurgitații acide, disfagie, odinofagie, vărsături, eructații în salve sau sughiț, senzația de corp străin la nivel faringian. Unii pacienți nu pot descrie exact simptomele, dar acuză necesitatea „curățării frecvente a gâtului” ²³. Uneori, simptomele digestive lipsesc.

BRGE poate determina complicații severe (tabelul I).

În 1892, Sir William Osler a descris relația dintre RGE și astmul bronșic: „paroxisme severe de AB pot fi declanșate de supraumplerea stomacului sau de unele alimente”. În 1946, Mendelson CL și colaboratorii au aprofundat legătura existentă între BRGE și astmul bronșic.

În 1970, Barr a identificat relația care poate exista în sens invers între obstrucția bronșică din astmul bronșic și apariția sau agravarea RGE. Cercetările în domeniu s-au intensificat și continuă pentru elucidarea tuturor mecanismelor ce intervin în relația cu dublu sens existentă între BRGE și astmul bronșic.

Influența RGE și a BRGE asupra AB

Există numeroase studii care demonstrează efectul BRGE asupra AB. BRGE crește simptomatologia AB, precipită exacerbările și reprezintă una dintre cauzele AB „difil de controlat”, în ciuda tratamentului corect ^{14, 31}. Se apreciază că 56,7% din pacienții cu astm difil de controlat au BRGE ¹⁴.

Asocierea frecventă dintre cele două entități este relatată de mulți autori. În SUA se apreciază a fi peste 20 de milioane de bolnavi de AB, iar peste 20% din populație suferă de RGE clasic (\geq o dată pe săptămână) ¹⁷. Prevalența estimată a BRGE la pacienții astmatici este de până la 75%, comparativ cu aproximativ 20-30% BRGE în populația generală.

Studiile efectuate cu ajutorul unor chestionare, cu analiza simptomelor, arată diferite valori ale BRGE la astmatici, în funcție de autori: 34-89% ⁷, 70% ⁶, 77% dintre astmatici cu arsuri retrosternale și 55% cu regurgități ⁵, 72% cu regurgități, pirozis ⁴.

Rudolph et al. găsește o prevalență de 61% a BRGE la copii, într-un studiu pe 668 de pacienți ^{9, 20, 26}.

Studiile de monitorizare a pH-ului esofagian arată o prevalență a BRGE la pacienții astmatici la valori asemănătoare cu cele bazate pe aprecierea simptomelor (32-84%, din care aproximativ 50% nu sunt simptomatici) ¹⁹.

Mecanismele fiziopatologice ale influenței RGE asupra AB sunt incomplet elucidate și controversate. Următoarele mecanisme sunt considerate semnificative: reflexele vagale, hiperreactivitatea bronșică, microaspirația, modificarea sistemului imunitar.

Reflexele vagale. Numeroase studii experimentale relevă obstrucția bronșică determinată reflex de acidifierea esofagului ³³.

- prezența HCl în esofag stimulează receptori vagali, cu declanșarea unor reflexe vagale bronhoconstrictoare și a inflamației neurogene ^{7, 25, 33};

Tabelul I. Complicațiile BRGE ^{10, 11, 24}

Complicații digestive	Leziuni dentare Esofagită de reflux grad A-D Hemoragie digestivă superioară Ulcere esofagiene Stenoze esofagiene Esofag Barret (metaplazia cilindrică a epiteliului esofagian distal)
Complicații în sfera ORL ²⁴	Otalgie Otită recurentă Disfonie cronică, laringită recurentă Parestezii faringiene, laringospasm
Complicații respiratorii ²⁴	Tuse cronică, nocturnă sau postprandială (21%) Wheezing recurent Trigger al crizelor astmatice Bronșită cronică Infecții de tract respirator superior și inferior recurente (pneumonii recurente, exacerbări ale astmului sau BPOC)
Complicații cardiovasculare	Episoade de bradicardie sau tulburări vasomotorii
Complicații neurologice	Agitație și iritabilitate postprandiale Tulburări de somn

- prezența HCl în esofag crește cu 10% rezistența căilor aeriene¹⁸;

- instilarea HCl în esofag determină scăderea semnificativă a P alveolare a O₂ și a SaO₂³³;

- alte studii nu confirmă aceste mecanisme sau nu recomandă tratament cu inhibitori de pompă de protoni²⁸.

BRGE determină accentuarea *hiperreactivității bronșice*. Metode experimentale au arătat că infuzarea HCl în esofag determină hiperreactivitate bronșică (HRB) la testul de provocare cu metacolină (doza de metacolină pentru reducerea VEMS cu 20% a fost semnificativ redusă)⁸. Inflamația neurogenă indusă sub acțiunea HCl determină bronhoconstricție prin intervenția fibrelor nervoase non-adrenergice non-colinergice (NANC), al căror unic mediator este oxidul nitric (NO).

Microaspirația HCl în căile respiratorii superioare și trahee crește rezistența căilor aeriene, determină și întreține HRB, reprezintă „trigger” pentru simptomele AB, scade PEF (cu 84 L/minut, față de scăderea cu 8L/minut la introducerea HCl în esofagul inferior)¹².

Testele utilizate pentru argumentarea existenței *microaspirației pulmonare a HCl* sunt: scintigrafia (detectia izotopului radioactiv administrat pe cale digestivă în plămâni), monitorizarea simultană a pH-ului esofagian și a celui traheal la pacienții astmatici cu RGE^{12, 30, 31}.

Modificarea sistemului imunitar. Modelul experimental al lui Barbas AS et al. (2008) a arătat faptul că RGE poate crește răspunsul sistemului imunitar la Ag₂. Șoarecii cu RGE prin microaspirația de HCl au un răspuns imun asemănător celui al pacienților cu AB prin eliberarea de limfocite tip Th2. Răspunsul imun de tip Th2 este implicat în alergია atopică și în reacțiile autoimune prin eliberarea de citokine (IL 4, 5, 6, 10, 12, 13) care inhibă răspunsul imun celular și stimulează răspunsul imun umoral prin eliberarea de către limfocitele B a IgE și IgG1².

Relația dintre astmul bronșic și refluxul gastroesofagian

■ AB poate declanșa sau agrava RGE, prin diverse mecanisme: Alterarea mecanicii pulmonare, prin obstrucția bronșică persistentă din AB necontrolat:

- hiperinflația pulmonară și aplatizarea diafragmului în AB cu obstrucție severă determină scăderea presiunii SEI^{18, 27, 34};

- tusea și expirul forțat scad diferența de presiune toracoabdominală și cresc presiunea abdominală.

■ Unele dintre medicamentele antiastmatice, Teofilina, agenții β2-adrenergici, pot scădea presiunea SEI⁴. Corticoizii cresc durata de contact a HCl cu mucoasa esofagiană⁹.

■ Unii factori favorizanți sunt comuni atât AB, cât și RGE: consumul de alcool și fumatul, supinația, mesele abundente bogate în stimulenți, hernia hiatală, obezitatea.

Diagnosticul bolii de reflux gastroesofagian

Diagnosticul pozitiv al BRGE necesită investigații simple, ce pornesc de la judecata clinică. Investigațiile utilizate în diagnosticul BRGE sunt:

■ Examenul clinic:

- urmărirea timp de mai multe luni (6 luni) a simptomelor sugestive pentru BRGE: arsuri, regurgități acide ≥ o dată pe săptămână etc.;

- ameliorarea sau remisia simptomelor la testul terapeutic (administrarea timp de 7 zile a inhibitorilor de pompă de protoni, IPP)²²;

- apariția simptomelor înainte sau în timpul agravării AB indică necesitatea luării în considerare a BRGE ca factor de agravare al AB și efectuarea unor investigații de confirmare.

■ Examenul baritat al esofagului (mai puțin indicat în prezent):

- poate evidenția RGE doar în 20% din cazuri;

- evidențiază leziunile avansate și unele complicații: ulcere esofagiene, stenoze esofagiene, hernia hiatală. RGE apare doar în 40% din pacienții cu esofagită. Evidențierea herniei hiatale nu este echivalentă cu RGE (doar 20% din pacienții cu hernie hiatală au esofagită)²³;

- nu poate dovedi legătura între simptome și perioadele de reflux;

- nu poate evidenția leziunile precoce esofagiene (este inferior endoscopiei din punctul de vedere al evidențierii esofagitei și a complicațiilor acesteia).

■ Monitorizarea timp de 24 de ore a pH-ului esofagian:

- este o investigație de vârf pentru diagnosticul BRGE, cu sensibilitate de 88% și specificitate de 98% (examenul clinic și endoscopia realizează un diagnostic incorect în 33% din cazuri)²²;

- este indicată cu precădere în cazurile de: afectare cronică laringiană, dureri cronice toracice atipice (în afara durerii cardiace), BRGE la care tratamentul empiric nu arată ameliorare, esofagita de reflux evidențiată endoscopic la care persistă aspectul după tratamentul corect, AB cu „control dificil”;

- utilizează o sondă prevăzută cu un electrod de sticlă sau de antimoniu, ce înregistrează variațiile de pH. Acestea sunt transmise unui inscripător atașat unui computer;

- aparatele mobile asigură înscrierea pH-ului intraesofagian în cursul zilei și nopții;

■ Parametri înregistrați sunt:

- procentul total de timp în care pH-ul esofagian este sub 4 (cuantifică nivelul expunerii esofagiene la acid). Un test pozitiv pentru existența BRGE este egal cu un procent de peste 4,6% de timp cu pH<4;

- numărul episoadelor de reflux mai lungi de 5 minute cu pH<4;

- cel mai lung reflux acid, refluxul în poziție ortostatică și decubit;

- relația dintre simptome și prezența refluxului, pe baza unui jurnal ținut de pacient cu orarul simptomelor (la 80% dintre pacienți).

■ Alte teste funcționale digestive:

- manometria esofagiană este utilizată pentru precizarea diferitelor tulburări de motilitate asociate RGE sau pentru evaluarea rezultatelor postoperatorii;

- metode de clearance esofagian izotopic.

■ Eso-gastroscopia^{14, 22}:

- este indicată la pacienții care nu răspund la tratament și la cei cu simptome alarmante, cronice (anemie, hemoragie digestivă, scădere ponderală, disfagie persistentă, suspiciune de boală organică), la pacienții peste 50 de ani;

- evidențiază modificări organice și complicații (stenoze, hernia hiatală, ulcere, tumori, esofagul Barrett);

- permite biopsia și examenul histopatologic (în BRGE există o creștere a stratului de celule bazale, alungirea papilelor către suprafața mucoasei, eroziuni, ulcerări). Biopsia poate evidenția metaplazia de mucoasă, displazia, elemente foarte importante pentru diagnosticul sindromului Barrett și apariția adenocarcinomului;

- în 50% din cazuri este negativă, fapt ce nu trebuie să excludă BRGE (exclue doar esofagita).

Confirmarea diagnosticului de BRGE se realizează prin:

- examen clinic (simptome tipice: arsuri, regurgitări \geq o dată/ săptămână în ultimele 6 luni + ameliorare sau remisie a simptomelor la testul terapeutic cu IPP);

- test pozitiv la pH-metrie esofagiană/24 de ore.

În lipsa pH-metriei:

- modificări nechivoce de esofagită de reflux la endoscopie (Los Angeles - A, B, C, D).

Tratamentul BRGE la pacienții cu AB

Tratamentul BRGE la pacienții cu AB este important și indicat mai ales în formele de „AB dificil”³². Anamneza va evalua prezența simptomelor de RGE, dar trebuie precizat faptul că nu toți pacienții cu AB au simptome tipice de BRGE.

Investigațiile paraclinice se vor derula în funcție de gravitatea cazurilor, de suspiciunea clinică și de proba terapeutică. După începerea unui regim igienodietetic, cu eliminarea unor factori de risc și schimbarea stilului de alimentație și de viață, se va efectua o probă terapeutică cu inhibitori de pompă de protoni timp de 7 zile. Dacă se constată o ameliorare, se va continua tratamentul. Dacă simptomele nu s-au îmbunătățit după 2-3 luni de tratament empiric, este recomandat consultul gastroenterologic și investigații paraclinice speciale: pH-metrie esofagiană timp de 24 de ore și esogastroscoapie^{14,22}.

1. *Tratamentul igienodietetic (poate, singur, asigura remisia RGE)*²¹:

- abandonarea fumatului;
- scăderea ponderală (determină și scăderea presiunii abdominale excesive care împinge conținutul stomacului în sus);

- purtarea unor haine comode care nu strâng talia;

- evitarea alimentației excesive la o masă și în grabă, se recomandă mai multe mese mici;

- evitarea alimentației cu 3 ore înainte de culcare;

- evitarea decubitului după alimentație;

- decubit cu perna ridicată;

- evitarea unor grupe de medicamente ce pot accentua RGE: AINS, blocanți de Ca, teofilină, anticolinergice, barbiturice, nitrați, înlocuitori de nicotină;

- evitarea alimentelor care cresc RGE: grăsimi sau alimente prăjite, citrice, suc de roșii, ceapă, usturoi, ciocolată, băuturi carbogazoase, alcool, cafeină, mentol, alimente iuți, chili etc.

2. *Tratament medicamentos:*

- AB cu simptome frecvente de RGE;

- AB cu simptome frecvente nocturne;

- AB „dificil de controlat” (mai ales cu simptome nocturne), chiar dacă nu au simptome tipice de BRGE³²;

- în 73% din cazuri: rezoluția simptomelor de BRGE;

- în 75% din cazuri: ameliorarea simptomelor de AB³².

inhibitorii de pompă de protoni (IPP):

• se administrează cu 30-60 minute înainte de mâncare (cu excepția Pantoprazolului), timp îndelungat \geq 3 luni în doze mari, 40 mg/zi sau 2x20 mg/zi;

• determină ameliorarea simptomelor astmatice (în 70% din cazuri și a PEF-ului⁷), scăderea exacerbărilor și creșterea calității vieții¹⁶, ameliorarea simptomelor nocturne¹³.

Antagoniștii de receptori H2 au arătat rezultate modeste în reducerea BRGE.

Prokineticele (Metoclopramid, Motilium):

- stimulează motilitatea tubului digestiv;

- permit ameliorarea tulburărilor motorii din BRGE (diminuarea insuficienței SEI, a tulburărilor de clearance esofagian și de evacuare gastrică)²².

Antiacidele și protectoarele de mucoasă (Sucralfat):

- scad simptomele pentru scurtă durată;

- cresc pH-ul gastric;

- protejează mucoasa de agresiunea acidopeptică;

- cresc presiunea SEI.

3. *Tratamentul chirurgical*^{1, 23, 30}

Utilizarea pe scară largă în tratamentul esofagitei a IPP a scăzut foarte mult incidența complicațiilor BRGE și a cazurilor rezistente la tratament. Totuși, sunt cazuri de BRGE complicată în care este recomandată intervenția chirurgicală pentru evitarea definitivă a refluxului (fundoplicatura Nissen).

Indicațiile de rezolvare chirurgicală a BRGE sunt³⁰:

- stenozele esofagiene sau herniile hiatale mari;

- esofag Barrett și displazie severă;

- pacienții cu complicații respiratorii;

- pacienții cu eșec al tratamentului medical.

Tratamentul chirurgical ameliorează BRGE în 90% din cazuri și AB în 79% din cazuri⁵. Rezultatele obținute sunt mai bune decât cele cu medicație anti-H2, dar similare cu medicamente de tip IPP.

Bibliografie

1. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R et al. Canadian Consensus Conference on the management of Gastroesophageal Reflux Disease in adults - update 2004, *Journal canadien de gastroenterologie*, Jan. 2005, Vol 19 Issue 1: 15-35.
2. Barbas AS, Downing TE, Balsara HE. Chronic aspiration shifts the immune response from Th1 to Th2 in a murine model of asthma. *Eur J Clin Invest*. 2008;38:596-602.
3. Mc Callister WJ, Parsons JP, Mastronarde JG. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update *Thor Adv Respir Dis* April 2011 5: 143-150.
4. O'Connell S, Sontag SJ, Miller T et al. Asthmatics have a higher prevalence of GER regardless of the use of bronchodilators. *Gastroenterology*. 1990; 98:A97.
5. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms asthma. *Chest* 1996;109:316-322.
6. Gilson Sharon. Causes of Gastroesophageal Reflux Disease. *About.com Guide*, Updated February 24, 2010.
7. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest*. 1997;111:1389-1402.
8. Herve P, Denjean A, Jian R, et al. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:986-989.
9. Hurduc V, Dragomir D, Andreea Manda A, Davițoiu AM. Refluxul gastroesofagian și astmul bronșic la copil, *Revista Română de Pediatrie*, Vol. LVI, nr. 1, 2007, 48-57.
10. Goyal Raj K, Chapter 286, Diseases of the Esophagus. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2006.
11. Issac KM. The Relationship Between GERD and Asthma *US Pharmacist*. 2009;34(7):30-35.
12. Jack CIA, Calverly PNA, Donnelly RJ et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurement in asthmatic patients with gastroesophageal reflux. *Thorax*, 1995, 50, 201-204.
13. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1091-1097;
14. Kristi M. Issac, BS, PharmD, AE-C. The Relationship Between GERD and Asthma *US Pharmacist*. 2009;34(7):30-35.
15. Li TC J. Is there a connection between asthma and acid reflux? *Mayo Clinic*, netpage, 2010.

16. Littner MR, Leung FW, Ballard ED II, et al. 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;128:1128-1135.
17. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. *Surveillance for asthma USA, 1908-2005*. MMWR. 2007;56:1-60.
18. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med*. 1997;336:924-932.
19. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487-99.
20. Mohan Venkat. GERD causes. American Gastroenterological Association. International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders, Inc. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, March 01, 2010, Web MD.
21. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Accessed March 8, 2009. Heartburn, Gastroesophageal Reflux (GER), and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD).
22. Orlando RC. Diseases of the esophagus. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 140.
23. Oproiu C, Oproiu A. Boala de reflux gastroesofagian. *Ghid de diagnostic și tratament*, Comisia de gastroenterologie, www.usmf.md/Infomedica/documente.
24. Rafferty G, Mainie I, McGarvey LPA. Respiratory and laryngeal symptoms secondary to gastro-oesophageal reflux, *Frontline Gastroenterol* 2011;2:212-217.
25. Richter JE. GER disease and asthma: the two are directly related. *Am J Med*. 2000;108 suppl 4A:153S-158S.
26. Rudolph at 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:S1-31.
27. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, et al. GERD and asthma. A longitudinal study in UK general practice. *Chest*, 2005, 128, 1, 85-93.
28. Sachin Kumar, Dheeraj Gupta. Asthma and gastroesophageal reflux: End of the blame game, *Lung India* 2009;26:100-1.
29. El-Serag HB. The Association Between Obesity and GERD: A Review of the Epidemiological Evidence, *Digestive Diseases and Sciences* 2001, Volume 53, Number 9, 2307-2312.
30. Sontag SJ, O'Connells, Khandelwal S et al. Asthmatics with GER: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*, 2003,98, 5, 987-999.
31. Sontag SJ, O'Conells, Miller TQ et al. Asthmatics have more nocturnal gasping and reflux symptoms than no asthmatics, and they are related to bedtime eating. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99, 789-796.
32. Wong CH, Chua CJ, Liam CK, Goh KL. Gastro-oesophageal Reflux Disease in 'Difficult-to-Control' Asthma: Prevalence and Response to Treatment With Acid Suppressive Therapy *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2006;23(9):1321-1327.
33. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology*. 1990;99:71-73.
34. Zerbib F, Guisset O, et al. Effects of bronchial obstruction on LES motility and GERD in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1206-1211.