

Sensibilidade da seriografia do esôfago, estômago e duodeno para o diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico em recém-nascidos prematuros*

Sensitivity of upper gastrointestinal series in the diagnosis of gastroesophageal reflux in premature infants

Beatriz Regina Alvares¹, Osmar Henrique Della Torre², Maria Aparecida Mezzacappa³

Resumo **Objetivo:** Determinar a sensibilidade da seriografia do esôfago, estômago e duodeno (SEED) para o diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) em recém-nascidos prematuros, tendo como padrão ouro a monitoração prolongada do pH esofágico distal, e descrever a presença de anormalidades anatômicas do tubo digestivo. **Materiais e Métodos:** Foram incluídos no estudo 41 recém-nascidos, com média de 1.243,9 g, apresentando sinais/sintomas de DRGE e resultados alterados na monitoração do pH (índice de refluxo $\geq 10\%$). A SEED foi realizada logo que as condições clínicas dos recém-nascidos foram estáveis para a realização dos exames radiológicos. **Resultados:** A monitoração prolongada do pH e a SEED foram realizadas com 49,8 e 66,8 dias de vida, respectivamente. A sensibilidade da seriografia foi de 39,0% (IC 95%: 25,7–54,3%). Refluxo significativo foi observado em 41,4% dos casos, refluxo médio em 44,8% e refluxo pequeno em 13,8%. A SEED identificou apenas um caso de hérnia de hiato. **Conclusão:** A SEED apresentou baixa sensibilidade para a DRGE em prematuros e não se associou com a gravidade do refluxo, na comparação com a monitoração do pH, sendo, entretanto, útil no diagnóstico de alteração anatômica. **Unitermos:** Doença do refluxo gastroesofágico; Seriografia; pHmetria; Recém-nascidos prematuros.

Abstract **Objective:** To determine the sensitivity of upper gastrointestinal (UGI) series, adopting the 24-h esophageal pH monitoring as the gold standard in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) in preterm newborns, besides describing the presence of anatomical abnormalities in the digestive tube. **Materials and Methods:** The present study included 41 neonates with average birth weight of 1,243.9 g, presenting signs/symptoms of GERD and abnormal 24-h esophageal pH monitoring (reflux index $\geq 10\%$). The UGI series was performed as soon as the infants' clinical conditions were considered sufficiently stable. **Results:** The 24-h pH monitoring and UGI series were performed respectively at 49.8 and 66.8 days of life. The UGI series sensitivity was of 39.0% (CI 95%: 25.7–54.3%). The reflux index was significant in 41.4%, moderate in 44.8%, and mild in 13.8% of the cases. Only one case of hiatus hernia was identified by UGI series. **Conclusion:** Upper gastrointestinal series has demonstrated low sensitivity in the diagnosis of GERD in preterm newborns and was not associated with the reflux severity as compared with pH monitoring. However, it is useful in the detection of anatomical abnormalities in the upper gastrointestinal tract.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease; Upper gastrointestinal series; 24-h esophageal pH monitoring; Preterm newborns.

Alvares BR, Della Torre OH, Mezzacappa MA. Sensibilidade da seriografia do esôfago, estômago e duodeno para o diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico em recém-nascidos prematuros. *Radiol Bras.* 2011 Jul/Ago;44(4):211–214.

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é definida como uma disfunção do

esôfago distal, com retorno frequente do conteúdo gástrico para o esôfago, associado a complicações digestivas e extradigestivas como episódios frequentes de vômitos e regurgitações acompanhados de baixo ganho ponderal, anemia, esofagite ou complicações respiratórias^(1,2).

No período neonatal, esta doença vem sendo mais bem estudada, sobretudo nas

últimas duas décadas, apresentado ainda muito aspectos não esclarecidos⁽³⁾. A investigação da DRGE, no período neonatal, reveste-se de importância significativa, já que esta entidade pode ocasionar sintomas graves em recém-nascidos (RNs), sobretudo nos prematuros, tais como crises de apneia, bradicardia, cianose e vômitos. A DRGE também tem sido associada a complicações tais como pneumonias por aspiração e apneias com aparente risco de vida, prolongando de maneira significativa a internação destes RNs^(2,4-13). Embora a monitoração prolongada do pH esofágico seja

* Trabalho realizado no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP Brasil.

1. Doutora em Radiologia, Professora do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), Campinas, SP Brasil.

2. Médico Residente do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP Brasil.

3. Doutora em Pediatria, Professora da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), Campinas, SP Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Beatriz Regina Alvares. Rua Alberto de Salvo, 238, Barão Geraldo. Campinas, SP, Brasil, 13084-759. E-mail: alvaresb@terra.com.br

Recebido para publicação em 3/5/2011. Aceito, após revisão, em 22/6/2011.

ainda considerada exame padrão ouro para o diagnóstico, tem como desvantagem o caráter invasivo, o alto custo e a necessidade de pessoal e equipamento especializados para sua realização, não sendo utilizada por estes motivos em muitos serviços^(14,15).

Por outro lado, a seriografia do esôfago, estômago e duodeno (SEED) apresenta baixo custo, é menos invasiva, bem tolerada, está disponível na maioria dos centros de assistência médico-hospitalar. Além disso, a SEED pode detectar anormalidades anatômicas do tubo digestivo associadas aos sintomas apresentados, sendo o método de imagem convencional para o estudo da DRGE^(14,15).

O diagnóstico precoce da DRGE e das complicações associadas, em RNs prematuros, reveste-se de fundamental importância por possibilitar melhores estratégias no tratamento desta entidade, podendo encurtar a internação e reduzir a morbidade.

O objetivo deste estudo foi estabelecer a sensibilidade da SEED para o diagnóstico da DRGE em prematuros, com manifestações clínicas e monitoração do pH esofágico altamente sugestivas da doença, bem como descrever a presença de malformações congênitas do tubo digestivo detectáveis pelo exame radiológico.

MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da instituição e os RNs foram incluídos no estudo após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos familiares. Foi realizado um estudo descritivo prospectivo em 41 RNs prematuros, internados na unidade neonatal de cuidados terciários, apresentando sintomas sugestivos de DRGE. A idade gestacional dos RNs foi inferior a 37 semanas e todos apresentaram peso menor de 2.500 g ao nascer, variando de 655 g a 2.450 g, sendo 22 (53,7%) masculinos e 19 femininos. Os sintomas da DRGE apresentados pelos RNs considerados como indicativos da monitoração prolongada do pH esofágico distal foram: crises de apneia e/ou bradicardia resistentes às xantinas, vômitos e/ou regurgitações frequentes cursando com baixo ganho ponderal (menos de 20–30 g por dia), apneia com risco aparente de vida,

atelectasias ou pneumonias de repetição, necessidade de oxigenoterapia prolongada e piora inexplicada de quadros pulmonares.

A monitoração prolongada de pH esofágico distal com 18–24 horas de duração foi realizada por um dos pesquisadores, a critério da equipe médica do serviço, e apenas os RNs cujos resultados da monitoração do pH foram anormais (índice de refluxo $\geq 10\%$) foram eleitos para participarem do estudo⁽¹⁶⁾. O equipamento utilizado para registro e gravação do exame foi o Digitrapper MkIII (Medtronic Inc.; Shoreview, MN, EUA), utilizando cateteres de antimônio (Medtronic Inc., Shoreview, MN, EUA) posicionados no terço distal do esôfago, na altura dos corpos vertebrais de T6-T7. A posição do eletrodo foi confirmada em todos os exames por intermédio de radiografia simples de tórax. O software utilizado para análise dos resultados foi o EsopHogram software program, versão 5.60C4 (Gastrosoft Inc.; Irving, TX, EUA). Durante o exame os RNs permaneceram em decúbito dorsal horizontal, recebendo dieta no volume de 120–130 ml/kg/dia, cada 4 horas por sonda gástrica. Os RNs deveriam estar, há pelo menos 48–72 horas, sem medicações que pudessem comprometer o resultado do exame, como antiácidos, bloqueadores H₂, xantinas ou corticosteroides.

A SEED foi realizada assim que as condições clínicas dos RNs foram consideradas estáveis, com baixa frequência de apneias ou dessaturações, e controle térmico adequado em berço comum, apresentando, portanto, baixo risco de transporte para o setor de radiologia. Foram excluídos do estudo os RNs que não puderam ser transportados para a investigação radiológica por estarem em uso de ventilação assistida e os pré-termo com doenças que contraindicaram alimentação por via enteral.

A investigação radiológica incluiu radiografias simples de tórax e abdome e SEED. A pesquisa dos episódios de refluxo sob controle fluoroscópico foi realizada após a ingestão oral da substância baritada diluída em soro glicosado ou leite, administrada por meio de mamadeira ou sonda gástrica. A quantidade máxima do contraste foi equivalente àquela que o RN ingeria em uma mamada, sendo estudadas a morfologia e a mobilidade do tubo digestivo alto.

A avaliação quantitativa do refluxo ao exame radiológico contrastado foi realizada com o RN em decúbito dorsal, sendo considerados como anormais os exames com mais de três episódios de refluxo até a sexta semana de vida e mais de dois episódios de refluxo acima de sete semanas⁽¹⁷⁾. Para a avaliação qualitativa do refluxo levou-se em consideração a extensão do esôfago atingida pelo material refluído, sendo considerados episódios de pequena extensão os abaixo do terço médio do corpo esofágico, refluxos de média extensão os que alcançaram o terço médio e refluxos de significativa extensão quando acima do terço médio do esôfago.

A avaliação quantitativa de episódios de refluxo através da avaliação fluoroscópica intermitente ocorreu durante o período máximo de 5 minutos. Os *flashes* de radioscopia não ultrapassaram 20 segundos⁽¹⁷⁾.

As variáveis descritivas estudadas foram idade gestacional em semanas, peso ao nascer em gramas, tempo de vida pós-natal, em dias de vida, no momento da realização da monitoração do pH e no dia da SEED, e os resultados da avaliação quantitativa dos refluxos pela monitoração do pH, a saber: número total de refluxos, duração do episódio mais longo, número de refluxos com duração superior a 5 minutos e a porcentagem do tempo total do exame com pH esofágico inferior a 4, também chamado de índice de refluxo (IR). Foram considerados anormais os exames com IR $\geq 10\%$ no período de estudo⁽¹⁶⁾.

O tamanho da amostra foi baseado na prevalência de sintomas (vômitos, apneia, queda de saturação, bradicardia, broncoespasmo, dependência de oxigênio) identificados em 18 RNs, estabelecendo um erro amostral de 15%. Estabeleceu-se que 41 casos seriam necessários, considerando que foi o tamanho de amostra adequado ao conjunto de sintomas.

Foram realizadas análises descritivas das variáveis da amostra mediante cálculo da média e desvio-padrão, valores máximos e mínimos, sendo estabelecido o valor da sensibilidade e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para o exame radiológico contrastado. O teste *t*-Student foi utilizado na comparação entre a gravidade radiológica e o IR. O teste de Wilcoxon foi empregado na comparação entre os dias de vida

em que os dois exames foram realizados. O programa computacional utilizado para a análise estatística foi o SAS versão 8.2.

RESULTADOS

Dos sintomas apresentados durante o período de internação, a queda na saturação de oxigênio foi o mais prevalente, estando presente em 33 casos (80,5%). Os demais sintomas (mais de um sintoma/sinal por RN) observados foram apneia em 22 casos (53,7%), episódios de vômitos em 17 casos (41,5%), cianose em 15 casos (36,6%), bradicardia em 11 casos (26,8%) e, por último, broncoespasmo, presente em 3 casos (7,3%).

A média do IR foi de $24,4\% \pm 12,1\%$, variando de 11,3% a 60,9%. A descrição dos parâmetros da monitoração do pH está apresentada na Tabela 1.

Em média, o exame radiológico foi realizado com 66,8 dias de vida, contra 49,7 dias no estudo do pH, sendo esta diferença, entre os dois valores, significativa ($p = 0,007$). Portanto, o intervalo médio entre a realização dos exames foi de 17,1 dias.

A sensibilidade encontrada do exame radiológico contrastado foi de 56,1%, com IC 95% entre 39,9% e 71,2% (Tabela 2). Em relação à avaliação qualitativa dos episódios de refluxo, 41,5% (12 casos) apresentaram refluxo significativo, 44,8% (13 casos) apresentaram refluxo de média extensão e 13,8% (4 casos), refluxo de pequena extensão.

Do total de exames radiológicos realizados, 18 casos foram considerados como refluxos fisiológicos, com média de $1,33 \pm 0,55$ episódio, sendo mínimo de 1 e má-

Tabela 2 Sensibilidade da SEED tendo como padrão ouro a monitoração prolongada do pH esofágico distal.

Seriografia	Índice de refluxo $\geq 10\%$
Positiva	16
Negativa	18
Total	41

Sensibilidade = 39,0%; IC 95%: 25,7–54,3%.

Tabela 3 Valores médios do índice de refluxo (IR) segundo a gravidade radiológica do refluxo avaliada pela SEED ($n = 41$).

Gravidade radiológica pela SEED – porção do esôfago atingida	IR (%) Média \pm DP
Terço proximal ($n = 4$)	26,4 \pm 9,0
Terço medial ($n = 13$)	25,9 \pm 12,9
Terço distal ($n = 12$)	25,4 \pm 14,2

DP, desvio-padrão; n , número de casos. Comparação do IR entre as porções proximal/medial ($p = 0,47$), medial/distal ($p = 0,47$) e proximal/distal ($p = 0,45$).

ximo de 2 episódios. Foram considerados anormais 23 exames com $3,78 \pm 1,44$ episódios, variando de 2 até 7.

A Tabela 3 apresenta a descrição dos valores médios do IR segundo a avaliação radiológica qualitativa dos episódios de refluxo. Não se observou diferença significativa do IR segundo os níveis de gravidade da SEED.

Nesta amostra, a SEED revelou hérnia de hiato por deslizamento em um RN, com 65 dias de vida, sendo demonstrados, neste caso, seis episódios de refluxo de grande extensão, além de tempo de esvaziamento gástrico maior que 5 minutos (Figura 1). A monitoração do pH, aos 56 dias de vida, demonstrou IR = 35,8%, com 24 episódios,



Figura 1. Imagem de SEED, em RN com 65 dias de vida, demonstrando significativo refluxo gastroesofágico, associado a hérnia de hiato por deslizamento.

todos maiores que 5 minutos, sendo o episódio mais longo de 144 minutos.

DISCUSSÃO

A SEED apresentou baixa sensibilidade no diagnóstico da DRGE em uma amostra de RNs prematuros, tomando como padrão ouro a monitoração do pH esofágico, mas identificou um RN com anormalidade anatômica do tubo digestivo alto.

Vários autores^(15,18–21) demonstraram maior sensibilidade e especificidade da monitoração do pH, no diagnóstico da DRGE, em relação aos demais exames complementares existentes, havendo, entretanto, poucos estudos que avaliam exclusivamente RNs.

Estudos realizados em crianças abaixo de um ano de idade, com amostras entre 21 e 61 RNs, demonstraram sensibilidade da radiografia variando de 29–40%^(15,21). A menor sensibilidade do estudo radiológico, quando comparado ao estudo do pH, pode ser explicada, entre outros fatores, pelo tempo curto de fluoroscopia (5 minutos intermitentes) e pela maior densidade do contraste baritado, quando comparada ao conteúdo gástrico normal⁽¹⁵⁾. No nosso estudo encontramos sensibilidade de 39,0% (IC 95% de 25,7–54,3%), valor semelhante ao da literatura, não sendo possível, entre-

Tabela 1 Descrição da amostra estudada e dos resultados dos exames de monitoração prolongada do pH esofágico e da SEED.

Variáveis	n	Média	Desvio-padrão
Peso ao nascimento (gramas)	41	1.243,9	414,1
Idade gestacional (semanas)	41	30	3
Monitoração do pH (dias de vida)	41	49,8	21,7
Índice de refluxo (%)	41	24,4	12,1
Total de episódios	39	134,0	62,1
Número de episódios > 5 minutos	37	13,3	7,5
Refluxo mais longo (minutos)	41	56,4	44,1
SEED (dias de vida)	41	66,8	33,6
Total de refluxos à radiografia	41	2,3	2,0

n , número de recém-nascidos.

tanto, estabelecer comparações precisas, já que foram avaliados exclusivamente RNs prematuros. Poucas referências foram encontradas na literatura descrevendo a técnica do exame radiológico contrastado de esôfago, estômago e duodeno, exclusivamente para prematuros ainda internados em uma unidade neonatal.

O estudo de Ozelame et al.⁽²²⁾, com casuística de 12 RNs, enfatizou a importância da padronização da técnica radiológica e a experiência do médico radiologista para a positividade do método.

Observa-se que o intervalo de confiança da sensibilidade estabelecido no presente estudo foi amplo, com limite superior de 71%, indicando ser desejável uma casuística maior para estabelecer mais precisamente o valor da sensibilidade. Também, um fator importante a considerar neste estudo foi a diferença, significativa, no momento de realização dos dois exames (média de 17 dias). Não encontramos dados disponíveis na literatura sobre o intervalo de tempo aceitável, pois, para a realização do exame radiológico, os RNs precisaram de condições clínicas adequadas como peso acima de 2.000 g e estabilidade térmica. Tais condições não são exigidas para a realização da monitoração do pH e caracterizam uma vantagem deste exame. A diferença de tempo de duas semanas pode, em alguns RNs, ser suficiente para promover maturação da função do esfíncter esofágico inferior e de todo o tubo digestivo e, como consequência, promover redução significativa nos episódios de refluxo. Este elemento por si só pode responder pela perda de sensibilidade do exame radiológico, nesta amostra.

Numa análise superficial, a monitoração apresenta como desvantagens o caráter invasivo deste exame e o seu alto custo, além da necessidade de um médico com capacitação adequada, não sendo utilizado, por estes motivos, em muitos hospitais⁽¹⁵⁾. Por outro lado, a SEED apresenta um custo inferior, é bem tolerada, pode detectar anormalidades e complicações anatômicas, tais como hérnia de hiato e obstrução e má-rotação intestinal, além de distúrbios de motilidade^(9,19,21), estando disponível na maioria dos centros de assistência médico-hospitalar⁽¹⁵⁾.

Estudos destacam a indicação da seriografia em crianças com sintomas de refluxo gastroesofágico para a identificação de anormalidades anatômicas no esôfago, estômago e duodeno, porém, nem todos referem a porcentagem de malformações encontradas^(7,9,15,19,20). Al-Khawari et al.⁽¹⁵⁾, em estudo retrospectivo de 169 pacientes comparando a SEED com a monitoração do pH esofágico, constataram que houve predomínio de anormalidades anatômicas na faixa etária abaixo de um ano de idade, incluindo 9 pacientes com má-rotação intestinal, 9 com hérnia de hiato e 15 com outras alterações na junção gastroduodenal. Na amostra do nosso estudo evidenciou-se apenas um caso com hérnia de hiato, não sendo encontrada nenhuma outra anormalidade anatômica do tubo digestivo alto, o que pode ser justificado pela nossa pequena casuística (41 indivíduos) e pelo fato de termos estudado apenas RNs, faixa etária que não foi especificada na casuística de Al-Khawari et al.⁽¹⁵⁾.

Não encontramos, na literatura, dados que estabeleçam associação entre os valores do IR, avaliado pela monitoração do pH, e a quantidade de refluxos na SEED. Esta associação não esteve presente neste estudo, podendo ser um aspecto interessante para novos estudos. Recentemente, por meio de um novo método para avaliação da DRGE, chamado de impedanciometria elétrica intraesofágica, pode-se observar associação significativa entre a extensão e o clareamento dos episódios de refluxo com a presença de sintomas/sinais de DRGE em prematuros⁽²³⁾. Nesse estudo, a ocorrência e frequência de sintomas dependeram da extensão mais proximal dos refluxos e do tempo de clareamento esofágico⁽²³⁾.

Dessa forma, concluímos que a SEED demonstrou baixa sensibilidade para a DRGE em prematuros e não se associou com a gravidade do refluxo avaliado pela monitoração do pH esofágico, sendo, entretanto, útil no diagnóstico de alteração anatômica no tubo digestivo alto.

REFERÊNCIAS

- Herbst JJ. Gastroesophageal reflux. *J Pediatr*. 1981;98:859-70.
- Herbst JJ, Meyers WF. Gastroesophageal reflux in children. *Adv Pediatr*. 1981;28:159-86.
- Molloy EJ, Di Fiore JM, Martin RJ. Does gas-

troesophageal reflux cause apnea in preterm infants? *Biol Neonate*. 2005;87:254-61.

- Orenstein SR. Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992;14:338-48.
- Corvaglia L, Zama D, Gualdi S, et al. Gastro-oesophageal reflux increases the number of apnoeas in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94:188-92.
- Farhath S, Aghai ZH, Nakhla T, et al. Pepsin, a reliable marker of gastric aspiration, is frequently detected in tracheal aspirates from premature ventilated neonates: relationship with feeding and methylxanthine therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:336-41.
- Carmona-Sánchez R, Santos-Díaz MA, Rentería-Cárdenas A. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1992;49:259-66.
- Milla PJ. Reflux vomiting. *Arch Dis Child*. 1990;65:996-9.
- Jung AD. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Am Fam Physician*. 2001;64:1853-60.
- Hebra A, Hoffman MA. Gastroesophageal reflux in children. *Pediatr Clin North Am*. 1993;40:1233-51.
- Gomes H, Lallemand PH. Infant apnea and gastroesophageal reflux. *Pediatr Radiol*. 1992;22:8-11.
- Naik DR, Moore DJ. Ultrasound diagnosis of gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child*. 1984;59:366-7.
- Frakaloss G, Burke G, Sanders MR. Impact of gastroesophageal reflux on growth and hospital stay in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26:146-50.
- Jadcherla SR. Gastroesophageal reflux in the neonate. *Clin Perinatol*. 2002;29:135-58.
- Al-Khawari HA, Sinan TS, Seymour H. Diagnosis of gastro-oesophageal reflux in children. Comparison between oesophageal pH and barium examinations. *Pediatr Radiol*. 2002;32:765-70.
- Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, et al. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1991;88:834-40.
- Andrade MR. Refluxo gastro-esofágico na infância: padronização da metodologia e interpretação do estudo radiológico. *Rev Paul Pediatr*. 1988;6:33-4.
- Gomes H, Menanteau B. Gastro-esophageal reflux: comparative study between sonography and pH monitoring. *Pediatr Radiol*. 1991;21:168-74.
- Norton RC, Penna FJ. Refluxo gastroesofágico. *J Pediatr*. 2000;76:S218-24.
- Da Dalt L, Mazzoleni S, Montini G, et al. Diagnostic accuracy of pH monitoring in gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child*. 1989;64:1421-6.
- Aksglæde K, Pedersen JB, Lange A, et al. Gastroesophageal reflux demonstrated by radiography in infants less than 1 year of age. Comparison with pH monitoring. *Acta Radiol*. 2003;44:136-8.
- Ozelame VJ, Schoeller C, Capella MR. Refluxo gastroesofágico na criança. *J Pediatr*. 1988;64:19-28.
- Jadcherla SR, Gupta A, Fernandez S, et al. Spatiotemporal characteristics of acid refluxate and relationship to symptoms in premature and term infants with chronic lung disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:720-8.