

MANIFESTAÇÕES EXTRA-ESOFÁGICAS DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

(Victor Eulálio Sousa Campelo)

INTRODUÇÃO

Refluxo faringo-laríngeo refere-se ao refluxo gastro-esofágico que atinge um nível superior ao esfíncter esofageano superior (EES) e vem sendo implicado na patogênese de uma série de distúrbios otorrinolaringológicos, incluindo laringite crônica, nódulos vocais, laringoespasma, edema de Reinke, úlceras e granulomas de pregas vocais, globus faríngeo, entre outros.

A prevalência de distúrbios relacionados ao refluxo faringo-laríngeo (RFL) na prática otorrinolaringológica é estimada em 4 à 10%, e a prevalência de RLF em pacientes com alterações vocais e disordens laríngeas atinge 50 à 78%.

DEFINIÇÕES

Refluxo gastroesofágico (RGE) é definido como a passagem involuntária de conteúdos gástricos no esôfago, é um processo fisiológico normal que acontece ao longo do dia em crianças saudáveis e adultos. Conteúdos de RGE podem incluir comida ingerida e bebidas, além de saliva, suco gástrico ou pancreático, e secreções biliares. A maioria dos episódios de refluxo acontece no esôfago distal, é breve e assintomático. Regurgitação é definida como passagem de refluxo de conteúdos gástricos na faringe oral. Vômito é definido como expulsão do refluxo conteúdos gástricos pela boca. RGE acontece durante episódios de relaxamento passageiro do esfíncter esofageano inferior (EEI) ou adaptação inadequada do tônus do esfíncter a mudanças em pressão abdominal.

REFLUXOS GASTROESOFÁGICOS PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO (RGE)

RGE primário é o resultado de uma desordem primária de função da área gastrointestinal superior. Em RGE secundário, o refluxo é resultado de dismotilidade que acontece em desordens sistêmicas como deterioração neurológica ou esclerose sistêmica. Também pode resultar de fatores mecânicos em jogo nas doenças crônicas do pulmão ou obstrução de rota aérea superior como em amigdalite crônica. Outras causas incluem infecções sistêmicas ou locais (por exemplo, infecção de área urinária, gastroenterite), alergia de comida, desordens metabólicas, hipertensão intracraniana, e medicamentos como quimioterapia. Refluxo secundário pode resultar de excitação do centro do vômito na formação reticular dorsolateral. Os sintomas e sinais de refluxo primário e secundário são semelhantes, mas uma distinção é conceitualmente útil determinando uma aproximação terapêutica.

Às vezes, RGE é uma função normal do esôfago e tem um papel protetor, por exemplo, durante refeições, ou no período de pós-prandial imediato; se o estômago é hiperdistendido, RGE serve para descomprimir isto. Enquanto refluxo acontece fisiologicamente em todas as idades, há uma graduação contínua entre RGE fisiológico e DRGE que conduzem a sintomas significantes e complicações. DRGE é um espectro de doença que pode ser definida melhor como sinais e/ou sintomas esofágicos ou por danos a órgãos adjacentes secundários ao refluxo de conteúdos gástricos no esôfago ou, além de, na cavidade oral ou rotas aéreas.

FISIOLOGIA

Além da prevenção de regurgitação e ventilação de excesso de materiais gasosos do estômago, a função primária do esôfago é a passagem de nutrientes durante a fase esofageana da

deglutição. Quando o constritor da faringe contrai, o esfíncter esofageano superior (EES) relaxa, propulsando a comida no esôfago e iniciando uma onda peristáltica. Isto é conhecido como peristalse primária, e a contração prossegue distalmente ao longo da duração do esôfago a uma taxa de aproximadamente 5 a 10 cm por segundo. A peristalse secundária clareia qualquer comida restante e é iniciada através de distensão do esôfago ou através de refluxo de gastroesofageano. Contrações terciárias são não-peristálticas e podem acontecer espontaneamente ou depois da deglutição. A deglutição normal é uma sucessão altamente coordenada de eventos orquestrada pelo centro da deglutição na medula, e requer impulsos de nervos cranianos V, VII, IX, X, e XII. Papéis menores são desempenhados pela gravidade e pela pressão negativa relativa no esôfago inferior.

Considerações Anatômicas

Várias estruturas na junção esôfago-gástrica são importantes na manutenção de uma barreira de anti-refluxo (Figura 1). Os músculos intrínsecos do esôfago distal, junto com as fibras do proximais do estômago, constituem o mecanismo interno do esfíncter esofageano inferior (EEI), e o diafragma crural constitui o mecanismo externo. O ligamento freno-esofágico ancora o esôfago distal ao diafragma crural.

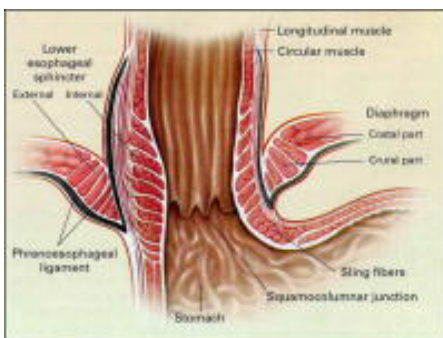


Figura 1. Anatomia da Junção de Esôfago-gástrica. O EEI e o diafragma crural constituem os esfíncteres intrínsecos e extrínsecos, respectivamente. Os dois esfíncteres são anatomicamente sobrepostos e são ancorados a um ao outro pelo ligamento freno-esofágico.

O EEI funciona por uma combinação de fatores anatômicos e fisiológicos e previne o refluxo de conteúdos gástricos no esôfago inferior. Durante a deglutição, o EEI relaxa e permite que o material ingerido alcance o estômago. O EEI é uma zona de pressão aumentada que tem 2 a 4 cm de comprimento. As pressões de repouso normais variam de 10 a 40 mm Hg. Incompetência do EEI pode conduzir a refluxo gastroesofágico e suas complicações associadas. Se o EEI não relaxa corretamente, resulta em disfagia e motilidade esofágica alterada.

Os músculos do EEI são mais espessos que os do esôfago adjacente. As densidades de músculo não são fixas, porém, são relacionadas diretamente à pressão do esfíncter.

As fibras do estômago, localizadas abaixo do EEI, também contribuem para barreira anti-refluxo em um "mecanismo de válvula" de ponta pelo qual a pressão no fundo gástrico cria uma ponta que aperta o EEI e aumenta a sua pressão. O ângulo esôfago-gástrico ou ângulo de His é o ângulo entre o esôfago e a grande curvatura do estômago e é normalmente agudo, funcionando como um mecanismo de válvula para evitar episódios de RGE .

As contrações do diafragma crural também são relacionadas às mudanças na pressão da junção esôfago-gástrica (JEG). Normalmente, estas contrações são relacionadas com a respiração. Cada inspiração aumenta a pressão na JEG de 10 a 20 mm Hg, e com inspiração profunda o aumento varia de 50 a 150 mm Hg. Este aumento é abolido por drogas, como curare que paralisa músculos esqueléticos. O diafragma crural também contribui com a pressão da JEG durante atividades diferente de respiração, como na compressão abdominal, ao tossir, em manobras de Valsalva, e qualquer atividade física que aumente a pressão de intra-abdominal. O gradiente de pressão entre o esôfago e o estômago constantemente está mudando. Porque este gradiente é a força motriz para o RGE, a pressão da JEG frequentemente tem que ser adaptada para contrariar estas mudanças. Esta resposta adaptável é mediada por contração do EEI ou do diafragma crural.

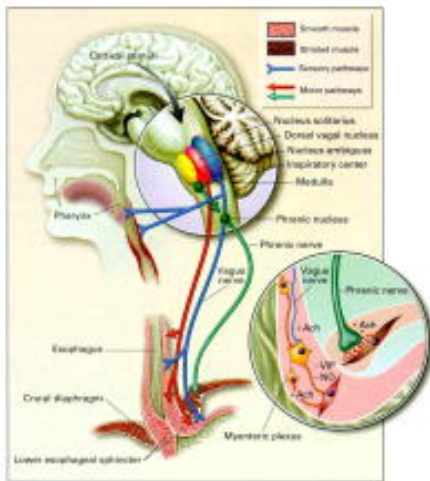


Figure 2. Os caminhos neurais para o EEI e Diafragma Crural. Peristalse do esôfago e relaxamento do EEI induzidos pela deglutição resultam da excitação de receptores na faringe. As fibras eferentes vagais comunicam-se com neurônios do plexo mioentérico que medeiam relaxamento. Os transmissores pós-ganglionares são óxido nítrico e peptídeo vasoativo intestinal (VIP). Relaxamento Passageiro do EEI, o mecanismo principal de refluxo, parece usar o mesmo caminho neural. O aferente que sinaliza para tal relaxamento pode se originar na faringe, na laringe, ou no estômago.

Fatores Muscular, neural e hormonal contribuem para o regulamento fisiológico da pressão do EEI. Embora não represente um papel principal, há atividade miotônica intrínseca do músculo liso. O controle neural é regulado por nervos autonômicos inibitórios e excitatórios. Neurotransmissores alfa-adrenérgicos aumentam a pressão do EEI, enquanto os bloqueadores alfa-adrenérgicos diminuem. Excitação b-adrenérgica diminui a pressão do EEI e bloqueadores b-adrenérgicos aumentam. Mecanismos colinérgicos também mostram controle promovendo diminuição da pressão do EEI. Já foram encontradas dúzias de hormônios e peptídeos que influenciam na pressão do EEI. Comidas ricas em proteína e antiácidos tendem a aumentar a pressão do EEI, enquanto que comidas gordurosas, chocolate, etanol, tabagismo, e caféina promovem diminuição desta pressão.

Mecanismos de Refluxo Gastroesofágico

O refluxo gastroesofágico geralmente ocorre devido a um mecanismo de esfíncter defeituoso à junção esôfago-gástrica. A principal condição associada ao RGE é o relaxamento passageiro do EEI e o do diafragma crural (Figura 3).

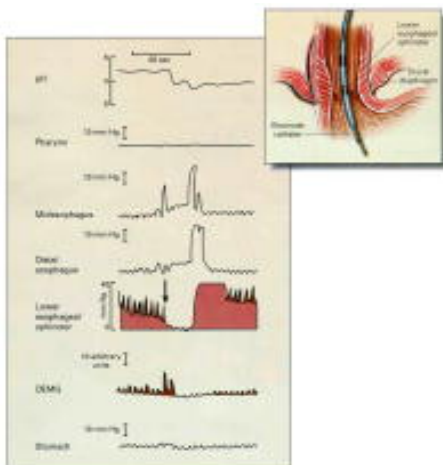


Figura 3. Relaxamento Espontâneo, Passageiro do EEI. A seta vertical indica o início de relaxamento que acontece na ausência de deglutição como mostrado pela ausência de uma onda de pressão na faringe. Há relaxamento completo, sustentado para mais de 20 segundos, para o nível da pressão intragástrica (linha horizontal ao fundo do traçado para EEI). A contribuição do EEI é mostrada em cor-de-rosa, e a do diafragma crural, em marrom.

Relaxamento passageiro da junção esôfago-gástrica é o relaxamento simultâneo do EEI e diafragma crural por um período longo (durando 10 a 60 segundos). Achados indicam que a ausência de pressão de EEI em condições normais não induz refluxo se a contração do diafragma crural é preservada.

Distensão gástrica e excitação da faringe são dois possíveis mecanismos pelos quais o estímulo aferente que inicia o relaxamento passageiro do EEI pode ser originado. distensão gástrica, posturas de decúbito laterais direito, e comidas com alto teor de gordura aumentam a frequência de tal relaxamento. Distensão gástrica e deglutição parcial ou incompleta induzem relaxamento transitório do EEI (RTEEI), que é o mecanismo do arroto. Quanto maior a refeição, maior a

freqüência de RTEEI, assim como no aumento do volume ou da osmolaridade das secreções gástricas.

O clareamento esofágico é influenciado por pelo menos mais três fatores: ondas peristálticas esofágicas, gravidade e saliva. Alterações nestes fatores podem prejudicar o mecanismo protetor contra RGE.

Em adultos, a freqüência de deglutições aumenta três vezes acima do basal durante episódios de refluxo diurnos, e esta peristalse primária é o mecanismo mais efetivo para clareamento ácido. Durante sono, a freqüência de deglutições em resposta a episódios de refluxo é mais baixo que durante o dia; conseqüentemente mecanismos protetores contra refluxo são menos efetivos durante sono.

Um subgrupo de pacientes, com DRGE severa, apresentam diminuição da pressão do EEI e contrações esofageanas de baixa amplitude. Esta última, resulta em habilidade prejudicada para clarear um bolus ácido do esôfago depois de um episódio de refluxo. Pacientes com esclerodermia e doença mista do tecido conectivo têm um defeito semelhante devido à substituição de músculo esofágico por tecido conjuntivo fibroso. Cisapride, uma droga de procinética que facilita o lançamento de acetilcolina, aumentando a amplitude das contrações esofágicas, alivia sintomas de refluxo em alguns pacientes.

O próprio RGE é um mecanismo importante que favorece RGE, e isto ocorre por causa do seu efeito na mucosa esofágica, aumentando o fluxo de sangue regional e o conteúdo de tecido local em prostaglandina E2. Prostaglandina aumenta a permeabilidade da mucosa para ácido, aumentando a suscetibilidade da mucosa à inflamação. Inflamação causa uma deterioração do EEI (favorecendo RGE), causando uma dismotilidade do EEI (favorecendo RGE), causando esofagite finalmente.

Hérnia Hiatal e Doença do Refluxo

A incidência de sintomas de refluxo em uma população com hérnia hiatal é bastante baixa, mas há uma prevalência alta de hérnia hiatal em adultos com sintomas de refluxo.

Há vários mecanismos pelos quais uma hérnia hiatal pode promover refluxo. Primeiro, tal hérnia prejudica o clareamento do ácido gástrico pelo esôfago. Hérnia de Hiatal também pode causar refluxo quando a contração do diafragma crural durante inspiração e outras manobras físicas conduz a uma compartimentalização do estômago entre o EEI e o diafragma. Subseqüentemente, ácido apanhado no saco herniário pode fluir no esôfago pelo EEI que é fraco ou com abertura forçada pela pressão intrapleural negativa. Terceiro, uma hérnia hiatal grande causa um alargamento do hiato esofágico que pode prejudicar a habilidade do diafragma para funcionar como um esfíncter. Finalmente, em pacientes com hérnias hiatais, a ausência do mecanismo de ponta-válvula e a perda de uma porção de intra-abdominal do esôfago poderiam ser fatores importantes que contribuem para refluxo.

***Helicobacter pylori* Vs DRGE**

Gastrite de corpo secundário à infecção por *H. pylori* protege contra DRGE. Estudos provocativos sugeriram que a colonização de *H. pylori*, especialmente com as cepas mais virulentas (cagA-positivas), pode ser protetora contra esofagite severa e o esôfago de Barrett. Aumento da produção de amônia intragástrica e pangastrite com atrofia gástrica e metaplasia intestinal, ambos promovendo hipoacidez, são os mecanismos mais prováveis. Assim, é sugerido que erradicação de *H. pylori* podem agravar DRGE em alguns casos.

REFLUXO EXTRA-ESOFÁGICO

Refluxo pode estar causando sintomas respiratórios por mecanismos diferentes, como (micro)aspiração ou por mediação vagal. Muitos pacientes com tosse crônica têm refluxo gastro-hipofaríngeo. A relação entre doença respiratória e GER também pode ser neurogênica, e está neste

caso designado como "asma" gástrica. A árvore traqueobrônquica e o esôfago têm estruturas com origens embrionárias comuns e inervação autonômica com participação do n vago.

Esfíncter Esofageano Superior

O músculo de cricofaríngeo tem origem na região posterolateral da cartilagem cricóide e forma o EES. Relaxamento coordenado e contração do cricofaríngeo acontecem com deglutição normal e permitem passagem de comida da faringe para o esôfago superior. O EES é mantido em um estado constante de contração. A pressão de repouso alta do EES é importante porque o corpo do esôfago mantém uma pressão de repouso de -5 mm Hg devido a sua localização intratorácica. O estado de contração em repouso do EES previne afluência de ar durante o ciclo respiratório normal. Se o corpo do esôfago é exposto a ácido ou se mudanças de volume acontecem (por exemplo, bolus fluido ou distensão por balão), a pressão do EES aumenta significativamente. Estes reflexos previnem regurgitação e possível aspiração. Foram mostrados, para pacientes com refluxo faringolaríngeo (RFL) suspeitado experimentalmente, reflexos faringo-EES menos sensíveis quando comparados com controles; embora os volumes pequenos de fluido que estimulavam os reflexos podiam não ser clinicamente significantes. Continua-se ordenando informações sobre as razões por que alguns indivíduos são predispostos ao RFL, contudo não à DRGE.

A pressão do EES é menor durante a infância e praticamente desaparece durante o sono, mas aumenta durante a inspiração. A resposta do EES difere em relação ao tipo de material que está presente no esôfago - sua pressão desaparece quando há ar no esôfago, como arrotando; mas, quando se ingere material ou em refluxos ácidos no esôfago, a pressão aumenta.

Refluxo Gastroesofágico Tradicional Versus Refluxo Laringofaríngeo

É bem conhecido que os pacientes com DRGE e os com RFL têm certas diferenças fundamentais. Pacientes com DRGE clássico experimentam azia ou dispepsia como o sintoma primário, enquanto que menos da metade dos pacientes com RFL têm este sintoma. Não surpreendentemente, a maioria dos pacientes de RFL tem nenhuma evidência de esofagite à endoscopia. Pacientes com RFL desenvolvem manifestações atípicas de refluxo, como clareamento da garganta, sensação de globus, rouquidão, ou tosse. Além disso, pacientes com RFL têm mais freqüentemente refluxos durante o dia, em posição vertical, ao contrário da DRGE tradicional em que os pacientes tendem a ter refluxos noturnos e em posição supina. Não são entendidas completamente, as razões para estas diferenças, mas clareamento ácido satisfatório e incompetência do EES em pacientes com RFL podem contribuir.

A laringe e a faringe parecem não responder bem ao trauma químico como resultado das suas mucosas serem delgadas, frágeis, e pobremente protegidas contra ácidos e pepsina ativada.

Sexo feminino, idade avançada, severidade da doença erosiva, duração da DRGE e tabagismo mostraram-se como fatores de risco para a ocorrência de desordens extra-esofágicas, enquanto obesidade não se apresentou como tal.

Injúrias Relacionadas ao Refluxo

As lesões da laringe e dos tecidos subglóticos são provocadas pela pepsina, uma enzima proteolítica contida no refluxo gástrico. A pepsina é ácido-ativada, e enquanto o pH ficar acima de 4, esta enzima permanece clinicamente inativa. Dessa forma, a base de tratamento médico para doença do refluxo é manter o pH de refluxo acima de 4, de forma que a pepsina continue enzimaticamente inativa. Avaliação Diagnóstica para RFL com uma sonda de pH também usa episódios de refluxo abaixo de 4 como o limiar final para definir eventos significantes clinicamente.

Como Richter mostrou, em modelos de animais prévios, os danos em laringe e rota aérea superior relacionados ao refluxo, requerem rompimento de membrana mucosa para o dano de tecido acontecer. Não está claro como este dano de mucosa inicial acontece clinicamente, embora seja

especulado que fonotrauma ou tosse podem ser a causa. Assim, o fechamento das pregas vocais repetitivo, por abuso de voz, tosse, ou uma resposta de quimiorreflexo pode ser o evento incitante em dano de laringe relacionado ao refluxo.

Anatomicamente, a laringe posterior localiza-se em frente da abertura do esôfago na faringe. Pequenos volumes de refluxo, se em forma de bolhas de líquido, podem facilmente chegar à parede posterior da laringe. Este é um importante motivo pelo qual esta é a área onde primeiro se observa sinais de inflamação em pacientes com sintomas de laringite.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS RELACIONADAS AO REFLUXO LARINGO-FARÍNGEO

Encontramos algumas categorias de alterações no exame da laringe em pacientes com RLF, estando entre os achados mais comuns a laringite posterior (LP) e o edema glótico. LP inclui os achados de paquidermia, eritema, e edema do mucosa da aritenóide e tecido de interaritenóideo hiperplásico.

Edema Glótico manifesta-se com os achados de "obliteração" ventricular ou "pseudosulco". Pseudosulco provavelmente é uma manifestação de edema infraglótico que dá a aparência de um sulco em subglote. Isto pode ser diferenciado de um sulco verdadeiro em que a lesão encontra-se na borda livre e termina no processo vocal da aritenóide. Em contraste, com "pseudosulco", o edema estende-se atrás da comissura posterior. Obliteração Ventricular é talvez um achado mais sutil que é causado pelo edema difuso de laringe. Quando verdadeiras e falsas pregas vocais se tornam edematosas, o ventrículo da laringe pode ser fechado, e as extremidades das verdadeiras e falsas pregas ficam indistintas.

Um recente estudo mostrou que o achado de LP tem um valor preditivo positivo para RLF de aproximadamente 75%.

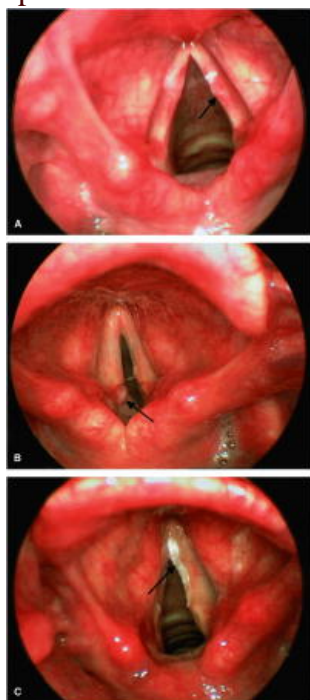


Figura 4: a – nódulos; b – granuloma; c – leucoplasia (indicados pelas setas)

Granuloma de processo vocal, estenose subglótica e carcinoma de laringe têm sido relacionados a refluxo, entretanto uma relação causal não foi demonstrada no caso de carcinoma. O número pequeno de não fumantes que desenvolvem carcinoma de laringe dificulta a comprovação desta hipótese.

No caso de nódulos de pregas vocais, a monitorização do pH não mostrou diferença significativa de refluxo gastro-esofágico quando comparados aos controles; porém, os pacientes com nódulo tiveram significativamente mais episódios exposição ácida em faringe. Se estes episódios são clinicamente significantes e contribuem para desenvolvimento de nódulos não é conhecido ainda.

O edema de Reinke é achado principalmente em fumantes, mas suspeita-se que o RFL é um cofactor no processo de doença. Evidência anedótica de melhoria com IBPs tem estimulado alguns autores a tratar a maioria destes pacientes com IBP e cessação do tabagismo.

Desordens de movimento das pregas vocais e desordens de tensão têm sido relacionados a RFL. Movimento paradoxal da prega vocal é caracterizado por adução imprópria das dobras vocais durante inspiração. Foram postuladas etiologias múltiplas para esta desordem, inclusive RFL.

Pacientes pós-laringectomia são predispostos a RFL secundário à miotomia faríngea que reduz o tônus do EES. Além disso, a radioterapia em cabeça e pescoço pode reduzir fluxo de saliva. Isto reduz o bicarbonato salivar disponível para neutralizar eventos de refluxo ácido, predispondo a dano relacionado ao refluxo. Sugere-se que tratamento anti-refluxo perioperatório pode ajudar a diminuir complicações pós-operatórias como fístula de faringo-cutânea nestes pacientes.

A possibilidade de associação de asma com DRGE tem atraído particular atenção por que aproximadamente 50% das pessoas com asma também têm DRGE. Entretanto, pouco é conhecido a

respeito da prevalência de asma em pacientes com DRGE. Encontrou sintomas de asma em apenas 4,8% dos casos.

Tabela 1: sinais e sintomas relacionados ao refluxo faringo-laríngeo

SINAIS	SINTOMAS
Edema e hiperemia da laringe	Rouquidão
Hiperemia e hiperplasia linfóide em parede posterior da faringe (cobblestoning)	Disfonia
Alterações interaritenóideas	Queimação em garganta e garganta seca
Granuloma	Otalgia
Úlceras de contato	Limpeza frequente da garganta
Pólipos de laringe	Tosse crônica
Tumores	Disfagia
Estenose subglótica	Gotejamento pós-nasal
Estenose glótica posterior	Apnéia
Apnéia	Laringoespasma
Estenoses	neoplasia

Sintomas Frequentes

Sintomas de desconforto em garganta, alterações da voz, tosse, disfagia, estase de secreções podem ocorrer em qualquer causa de inflamação. Os sintomas podem ser classificados como agudos ou crônicos, e podem ocorrer devido a infecções, exposição a irritantes tóxicos ou outros fatores que provoquem reação inflamatória. Os sinais de inflamação no exame da laringe podem variar de um sutil eritema da parede posterior a alterações severas na mucosa com ulceração e formação de tecido de granulação.

Ulceração do Epitélio da Laringe

A mais severa manifestação da irritação crônica da laringe é a ulceração do epitélio com granulação. Úlceras de contato que se desenvolvem sobre a cartilagem do processo vocal são dolorosas e problemáticas porque podem formar granulomas, porém as lesões ulcerativas circunferenciais causam danos mais severos à função. A persistência da injúria à laringe pode levar a complicações mais graves como as estenoses. Dentre essas complicações, a estenose subglótica e estenose glótica posterior são as mais difíceis de tratar, mas felizmente, são raras.

Gotejamento Pós-nasal e Sensação de Estase de Secreções

Sintomas da laringite irritativa crônica ocorrem por injúria à função normal do epitélio e estruturas adjacentes da laringe e faringe. Os sintomas que se manifestam mais cedo por injúria leve (e os últimos a resolver com tratamento) estão associados como permanente dano à função de clareamento ciliar do epitélio ciliado respiratório. Os pacientes, mais frequentemente, descrevem esses sintomas como gotejamento pós-nasal. Interessante citar que os sintomas de secreção constante na região posterior da garganta usualmente são resultados da disfunção ciliar da laringe posterior e faringe em lugar de alterações nasais. Em laringes com fisiologia preservada, o escoamento das secreções mucosas do trato traqueobrônquico é direcionado pelos batimentos ciliares com direção cefálica e através da parede posterior da fenda glótica. O epitélio das pregas vocais é escamoso estratificado, que é mais adequado para resistir aos efeitos da vibração pela fonação, porém apresenta-se como uma barreira ao transporte mucoso efetivo. Dessa maneira, a laringe posterior tem particular importância no fluxo de muco para fora da árvore traqueobrônquica. Quando a função ciliar da laringe posterior está prejudicada por irritação química ou por trauma mecânico, estase de muco na laringe/faringe torna-se um proeminente sintoma.

Tosse e Clareamento da Garganta

A organização dos sistemas sensorial e motor da laringe tem um papel essencial na manutenção da homeostase do aparelho respiratório, representada pelos reflexos medulares que protegem as vias aéreas contra aspiração. Acúmulo de muco na parede posterior da laringe e “fios” de muco sobre as pregas vocais podem provocar tosse e laringoespasma a um nível de reflexo inconsciente, assim como podem promover clareamento da garganta a um nível consciente. Tosse e laringoespasma parecem ocorrer mais facilmente se a sensibilidade das terminações sensoriais da laringe estiver super-regulada devido à inflamação local.

Trauma mecânico repetido associado a clareamento frequente da garganta parece, por si só, causar danos à delicada função ciliar da laringe posterior. Com o clareamento crônico, essa área de mucosa torna-se áspera, espessada e com calosidades.

Dor de Garganta

A Segunda manifestação mais comum de laringite irritativa é a sensação de desconforto que pode ser descrita como sensação de aspereza, secura, tensão ou dor. Se houver ulceração do epitélio, mais comumente sobre o processo vocal e usualmente associado a clareamento crônico da garganta, pode ocorrer dor localizada com possível irradiação para o ouvido. Pacientes com períodos recorrentes de dores de garganta severas sem outros sintomas típicos de infecção de vias aéreas superiores freqüentemente têm laringite irritativa como causa de base.

Rouquidão e Disfonia

A terceira queixa mais comum de laringite crônica é a deterioração da qualidade da voz. Prejuízo progressivo da qualidade da voz pode ser a queixa primária de laringite posterior sem a presença de dor ou outros sintomas.

Alterações do Ouvido médio

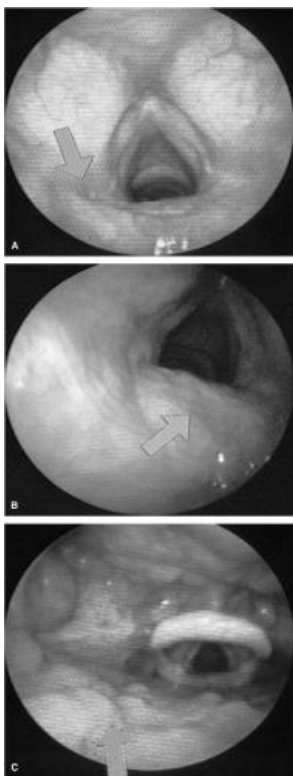
Alguns relatos de pacientes com alterações em ouvido médio (otorréia crônica, otite média serosa, perda auditiva, otalgia) refratárias ao tratamento convencional e com melhora após terapêutica anti-refluxo sugerem a participação da DRGE. Em sua quase totalidade, esses pacientes apresentam outras manifestações da DRGE / RLF no trato digestivo ou respiratório. Especula-se que alterações na tuba auditiva devido à injúria da mucosa pelo refluxo sejam as reponsáveis pelos danos ao ouvido. Necessita-se de maiores estudos para definir a real participação do RGE/RLF nessas alterações do ouvido médio; no entanto, recomenda-se, em casos particulares de pacientes com alterações já definidas por refluxo, o tratamento anti-refluxo com drogas e mudanças de hábito.

EXAMES COMPLEMENTARES

Laringoscopia

O exame da laringe em pacientes com suspeita de sintomas relacionados à DRGE pode mostrar edema e eritema da laringe, pólipos em pregas vocais, úlceras em faringe, nódulos ou granulomas de cordas vocais. Estes sinais, no entanto, não são específicos de RLF, podendo ser secundários ao tabagismo, alcoolismo, asma, infecções virais, ou abuso vocal.

Eritema isolado é um pobre marcador para a severidade dos sinais, como tentam defendem alguns autores. O diagnóstico deve ser baseado em uma constelação de sinais, incluindo edema, erosões, eritema medial da aritenóide, barra interaritenóidea e hiperplasia linfóide em parede posterior da faringe (cobblestoning). Recentemente, foi desenvolvido um escore de investigação de



refluxo (reflux finding score - RFS) baseado nas anormalidades na subglote, comissura posterior, e pregas vocais, assim como a presença de obliteração ventricular, granuloma ou edema difuso da laringe. Alguns estudos encontraram uma boa acurácia em documentar a eficiência do tratamento baseado no RFS em pacientes com achados compatíveis com refluxo (83% quando RFS>7 e 44% se <ou=7). Como este score baseia-se em critérios subjetivos, necessita-se de maiores estudos para definir a reprodutibilidade dos resultados.

Um recente estudo investigou a prevalência de sinais laríngeos em pessoas assintomáticas e, surpreendentemente, a maioria dos pacientes (87%) apresentava pelo menos um achado anormal. Os três sinais mais comuns incluíram a barra interaritenóide, eritema medial das aritenóides e cobblestoning. Estas observações foram muito importantes, pois muitos destes sinais eram considerados patognomônicos de DRGE/RLF. Assim, mostrou-se o potencial para o over-diagnóstico de RLF devido à baixa especificidade de alguns sinais designados como sugestivos de DRGE. Nestes estudos, os sítios que demonstraram sinais mais específicos de injúria relacionada ao refluxo foram: eritema em parede posterior da cricóide, eritema ou edema de prega vocal e edema ou eritema de parede medial da aritenóide.

Figura 5: a – eritema medial da aritenóide; b – barra interaritenóide; c – hiperplasia linfóide de parede posterior da faringe (cobblestoning)

Tabela 2: sintomas laríngeos mais específicos para DRGE

Sinais otorrinolaringológicos	Normal (n = 105)	DRGE (n = 34)	P
Eritema em parede posterior da cricóide	0%	76%	< 0,001
Edema / eritema em pregas vocais	2%	70%	< 0,001
Edema / eritema parede medial da aritenóide	30%	62%	< 0,001

Fonte: Vaezi, Michael F in **Gastroesophageal Reflux Disease and the Larynx**

PH-metria de 24 horas

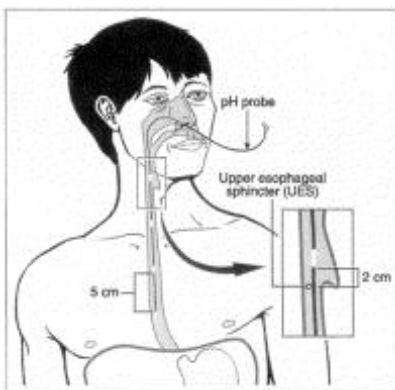
Talvez, uma das áreas mais controversas sobre o refluxo faringo-laríngeo seja o estabelecimento de critérios diagnósticos eficazes. Atualmente, não há nenhum consenso universal em como diagnosticar RLF. Duas escolas de pensamento desenvolveram-se. Um método é tratar empiricamente com IBPs e usar a resposta para terapia como prova de doença. Em outras palavras, se os sintomas melhoram com a terapêutica, então a presença de RLF é provável. O outro método é testar todos os pacientes suspeitados de ter RLF com monitoramento de pH por 24 horas, com aparelho de dois canais. Embora este método seja cientificamente mais rigoroso, o monitoramento do pH não é simples.

A pH-metria de duplo-canal ainda é considerada por alguns como ferramenta diagnóstica “gold-standard” para RLF. Apesar disto, há vários problemas associados à pH-metria. A precisão da pH-metria de 24-hs necessita de definição melhor. Richter mostrou que o RLF tem natureza intermitente, causando problemas de reprodutibilidade em estudos de pH. Avaliação de 11 pacientes com LPR suspeitado com uso de pH-metria dual em 2 dias separados demonstrou bem este

problema. Só seis de 11 pacientes (55%) tiveram parâmetros anormais de refluxos ácidos reprodutíveis na sonda proximal, abaixo do EES. Isto é contrastado com 82% reprodutibilidade de parâmetros de refluxo distal tradicionais. Então, um resultado negativo em um estudo por sonda não exclui RLF.

Estudos mostraram claramente que a pH-metria de 24-horas pode não ser o padrão-ouro para diagnosticar a DRGE atípica. Globalmente, só 50% de pacientes com sinais laringoscópicos de DRGE têm exposição esofágica ao ácido, independente da localização da sonda de pH (esôfago distal ou proximal ou hipofaringe). Esta baixa taxa pode ocorrer devido a qualquer over-diagnóstico de DRGE como a causa de patologia laríngea ou à falta de sensibilidade da sonda de pH no diagnóstico de doença relacionada ao ácido neste grupo de pacientes.

A realização da pHmetria separa os pacientes com suspeita de RLF em dois grupos. O grupo com comprovação do refluxo pelo exame apresenta uma melhor resposta à terapêutica anti-refluxo, ao redor de 70-80%. O grupo sem demonstração de refluxo apresenta uma resposta ao tratamento menor do que 50%. Assim, o uso de pH-metria pré-tratamento permanece controverso. Apesar deste exame trazer informações adicionais, a presença de um resultado negativo não afasta a possibilidade de haver RLF e, nem tampouco, fornece substrato suficiente para não realizar o tratamento anti-refluxo. Desse modo, associando-se ao desconforto inerente à realização do exame, não recomendamos a realização rotineira de pHmetria como teste diagnóstico pré-terapêutico.



Embora o teste não seja perfeito, a monitorização do pH de 24 horas utilizando uma sonda na hipofaringe, localizada acima do EES, continua a ser útil em algumas situações. No estudo do RLF é importante o uso de pelo menos um probe 5 cm acima do EEI e outro, 1 a 2 cm acima do EES. A colocação precisa das sondas necessitaria de um manômetro (EES e EES) ou fibroscópio (EES).

As indicações atuais para pH-metria são:

1. Falha na resposta ao tratamento empírico adequado;
2. Acessar a eficácia da dose do regime terapêutico em pacientes com complicações severas de refluxo, especialmente quando há possibilidade de cirurgia;
3. Guiar a terapia em pacientes em uso de medicações que predisõem ao refluxo ou naqueles com contra-indicações ao uso de inibidores de bomba de prótons (IBP);
4. Casos em que se considera a terapia cirúrgica.

TRATAMENTO

Tratamento não-farmacológico

As primeiras medidas a serem tomadas são as várias modificações de estilo de vida, como evitar deitar em menos de 2 horas após as refeições, manter a cabeceira da cama elevada 15 a 20 cm, redução de Peso, evitar comidas gordurosas e fazer refeições de pequeno volume e com pouco líquido. Outras medidas incluem evitar substâncias que diminuem a pressão no EEI, como chocolate, menta, cigarros, frutas cítricas e cafeína. Potencialmente, alguns medicamentos são prejudiciais: nitrato, teofilina, e bloqueadores de canal de cálcio que podem diminuir a pressão do EEI, como também doxiciclina, quinidina, e AINE que podem induzir dano de mucosa.

Tratamento Farmacológico

O tratamento médico empírico para RLF envolve o uso de inibidores de bomba de prótons (IBP). Estes são os únicos medicamentos disponíveis que mostraram elevação consistente dos níveis de pH acima de 5, ponto em que a pepsina encontra-se inativada. Os IBPs atuais incluem omeprazol, rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol e esomeprazol. Essas drogas inibem a enzima H⁺-

K⁺ ATPase nas células parietais, reduzindo dramaticamente produção ácida basal e estimulada. Estas medicações devem ser tomadas 30min – 1 hora antes das refeições e não, logo antes de deitar.

O uso de bloqueadores H2 proporciona melhora de aproximadamente 50% dos pacientes com DRGE. Estes medicamentos não inibem a secreção ácida estimulada pelas refeições. Além disso, promovem desenvolvimento de tolerância em parte dos pacientes. Alguns autores recomendam o uso destas drogas para o tratamento do RFL leve.

O primeiro estudo a advogar o uso do tratamento empírico para RLF com omeprazol encontrou que a maioria dos pacientes (67%) melhoravam após 8 semanas de uso de omeprazol 20 mg 2 vezes ao dia. Após a avaliação dos não-respondedores com monitoramento do pH, a dose foi dobrada a 40 mg, resultando na resolução de sintomas neste grupo. 38% dos que responderam inicialmente não tiveram uma recidiva de sintomas após o tratamento inicial. Outros estudos controlados mostraram respostas entre 65-85% com omeprazol após 2-3 meses de tratamento. Rouquidão e clareamento excessivo da garganta melhoram significativamente com o tratamento com omeprazol quando comparado com placebo. Outros sintomas como dor em garganta, pigarro, disfagia, odinofagia e azia mostraram melhora significativa também com placebo, o que pode significar um possível efeito placebo do IBP nesses casos.

Pode ser obtido freqüentemente alívio sintomático para pacientes com queixas gastroenterológicas de DRGE com modificação de comportamento, antiácidos e/ou antagonistas dos receptores H2. Tal tratamento porém, falha no controle das manifestações extra-esofágicas na maioria dos pacientes otorrinolaringológicos com RLF. Parece que a terapia com IBP é necessária para a resolução dos sintomas laríngeos e dos achados físicos de pacientes com RLF. Além do tipo de tratamento, a dosagem e a duração do tratamento também são preocupações. Uma proporção significativa de pacientes em uso de duas doses diárias de IBP não tem supressão ácida adequada para curar RLF. Assim, até 40% de pacientes com RLF podem necessitar de doses mais altas de IBPs ou uma funduplicatura para resolução.

Melhora importante dos sintomas em pacientes com RLF não-complicado ocorre após aproximadamente 2 meses de terapia com IBP. No entanto, os achados físicos de RLF melhoram mais lentamente com resolução progressiva no decorrer de pelo menos 6 meses de tratamento. Dessa maneira, o tratamento para RLF por mais de 6 meses pode ser indicado para atingir uma resolução completa dos achados físicos e para evitar o retorno dos sintomas. A retirada do tratamento baseado isoladamente na melhora dos sintomas de RLF pode ser prematura. Esta conclusão é consistente com a opinião do Relatório do “Consenso” em RLF de 1997 (Consensus Conference Report on LPR) que recomenda o tratamento com IBP em dose dupla diária por período mínimo de 6 meses.

Esomeprazol, o isômero mais potente encontrado no omeprazol, mostrou uma maior supressão ácida em pacientes com DRGE clássica e na taxa de cicatrização em esofagite erosiva quando comparado ao omeprazol. DelGaudio (2003) encontrou uma melhor taxa de resposta com esomeprazol em dose dupla diária de 40 mg em pacientes com manifestações extra-esofágicas por RLF. Necessita-se, porém, de maiores estudos para confirmar estes resultados. Os pacientes com RFL descomplicado deveriam ser tratados inicialmente com uma dosagem mínima de 40mg de esomeprazol por dia e modificações de estilo de vida para um mínimo de 8 semanas. Pacientes com resposta inadequada deveriam ter a dosagem aumentada a 40 mg duas vezes ao dia.

Esquemas de tratamento

RFL leve

- disfonia, pigarro, *globus*, disfagia, laringite posterior
- não necessita pHmetria de rotina
- medidas não farmacológicas
- IBPs (omeprazol 20mg 2x/d) ou Bloqueador H2
- combate aos fatores de risco (perda peso / fumo)

RECIDIVAS!! (manter orientações / medicação s/n)

RFL leve falha terapêutica:

- IBP 20mg 2X/dia
- pHmetria em vigência de IBP para avaliar eficácia
 - (se - : controle / intermitente / ausente)
- pHmetria sem medicação
- Investigação esofágica
- Fundoplicatura s/n (idade / caso específico)
Katz 2000, DelGaldino 2003

RFL moderado / grave

- Granulações / ulcerações / hiperqueratose
- CA laringe, estenose, laringoespasma
- Avaliação esofágica (pHmetria / manometria pré)
- Tratamento individualizado
- Medidas não farmacológicas
- IBP 2X/dia 6 meses
- Esomeprazol 40 mg 1 x/dia
 - Em caso de falha inicial → 40mg 2x/dia
- Considerar fundoplicatura

IBP efeitos colaterais

- Cefaléia, dor abdominal, diarreia, flatulência, náusea/vômito, constipação
- Raro: dermatite, prurido, urticária, vertigem, secura boca
- Outros: parestesia, insônia, ginecomastia, reação hipersensibilidade

IBP efeitos a longo prazo

- Omeprazol (Introduzido nos EUA em 1989)
- FDA recomendação conservadora: 20mg/dia 6-8 semanas
- Altas doses / tempo prolongado → foi demonstrado TU carcinóide em animais
- Novos estudos europeus → droga segura em altas doses e por tempo prolongado

Tratamento Cirúrgico

Fundoplicatura laparoscópica a Nissen tem se tornado o tratamento cirúrgico de escolha para pacientes com DRGE e RLF. Infelizmente, não há estudos de longo prazo para avaliação dos pacientes com RLF (diagnosticados com monitoramento do pH faríngeo ou laringoscopia) tratados cirurgicamente. Melhoria com terapia antissecretória é um bom preditor de uma resposta positiva à terapia cirúrgica. O candidato cirúrgico ideal é um paciente jovem com RLF crônico, severo, documentado por pH-metria, que está enfrentando um longo período de uso de IBPs. Isto pode ser especialmente pertinente em pacientes com asma exacerbada por refluxo. Alguns pacientes que não melhoram com terapia médica agressiva ainda podem melhorar depois de cirurgia antirrefluxo. A provável explicação disto é o controle de refluxo não-ácido que pode ser a causa de alguns sintomas extraesofágicos. Em geral, porém, deveria ser alertado aos pacientes, que o fracasso para melhorar com terapia médica faz a chance de melhorar menos provável com cirurgia.

Por causa dos altos custos e do potencial para tratamento excessivamente prolongado com IBPs, o tratamento cirúrgico pode ser mais efetivo que terapia médica na melhoria da qualidade de vida. Os pacientes que respondem bem aos IBPs deveriam esperar um resultado semelhante na melhoria nos sintomas depois da realização de fundoplicatura de Nissen. Isto não é surpreendente, porque terapia médica agressiva é fisiologicamente tão efetiva quanto cirurgia no controle do refluxo ácido. Cirurgia, porém, pode ser mais efetiva que terapia médica em melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DRGE/RLF. Presumivelmente, isto pode vir da possibilidade de abandonar as rígidas mudanças de estilo de vida e as restrições dietéticas após uma cirurgia eficaz.

Em pacientes com esofagite severa por um período acima de 2 anos, a cirurgia proveu remissão mais efetiva da azia que a terapia médica contínua. Uma revisão retrospectiva de 88 pacientes que sofreram fundoplicatura laparoscópica demonstrou que 77 pacientes (88%) permaneceu assintomática e sem necessidade de uso de medicamentos até 3 anos seguintes à cirurgia. A taxa de complicação nesta série foi de 2.3%. Mais estudos, porém, são necessários para definir melhor as indicações para fundoplicatura laparoscópica de Nissen e os seus resultados a longo-prazo em pacientes com RLF.

Falhas no Tratamento

Razões propostas para fracasso na supressão adequada do refluxo apesar de terapia agressiva com IBP incluem resistência relativa à droga e inovação ácida noturna. Este último fenômeno, acidez gástrica documentada com duração maior que 1 hora ($\text{pH} < 4.0$), acontece na maioria dos pacientes em uso de omeprazol 20 mg 2x/dia ou lansoprazol 30 mg 2x/dia. Esta resposta, que pode ser relacionada a concentrações de histamina elevadas em pacientes em uso de IBP, conduziu alguns clínicos a defender a adição de bloqueadores H_2 antes de dormir.

Estudos de pH-metria em pacientes com DRGE têm mostrado pH gástrico persistentemente abaixo de 4 por mais de 170 minutos em vigência de omeprazol 20mg 2x/dia, acompanhado de significativo refluxo esofágico. Os investigadores especulam que estes pacientes podem ter secreção basal de ácido elevada ou um turnover aumentado nas enzimas H^+K^+ -ATPase das células gástricas parietais. Nestes pacientes poderia haver uma melhora nos resultados com o aumento de uma terceira ou quarta dose.

O erro mais comum no tratamento dos sintomas de laringite crônica é o tratamento da dor de garganta com antibióticos isoladamente. Estes pacientes frequentemente sentem melhora parcial com estes medicamentos. No entanto, os sintomas retornam após suspender a medicação. O segundo erro mais comum é a falha na explicação adequada do tratamento, que resulta no não seguimento das precauções anti-refluxo pelos pacientes. A educação dos pacientes com DRGE/RLF é o ponto crucial no tratamento, pois a supressão ácida isoladamente não é capaz de atingir resolução a longo-prazo dos sintomas e da inflamação laríngea.

O terceiro erro mais comum é a duração inadequada do tratamento anti-refluxo. Não é infrequente que os pacientes tomem a medicação sigam as precauções por 2-3 semanas, mas parem por que eles não sentiram melhora significativa. Novamente, é importante a conscientização dos pacientes sobre evolução da doença e do tratamento e da necessidade do tratamento prolongado.

Referências Bibliográficas

1. Vaezi, M F. Gastroesophageal Reflux Disease and the Larynx. *Journal of Clinical Gastroenterology* March 2003, Vol 36(3) pp 198-203
2. Koufman JA. The otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 1991; 10(Suppl 53): 1–78.
3. Beaver, M E S; Stasney, C; Weitzel, E; Stewart, M G; Donovan, D T; Parke, R B; Rodriguez, M. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease with digital imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:103-8.
4. Tauber, Stefan MD; Gross, Manfred MD; Issing, Wolfgang J. MD Association of Laryngopharyngeal Symptoms With Gastroesophageal Reflux Disease. *The Laryngoscope*, May 2002, Vol 112(5) pp 879-886
5. Poelmans, J; Tack, J; Feenstra, L. Chronic Middle Ear Disease and Gastroesophageal Reflux Disease: A Causal Relation? *Otology Neurotology*, July 2001, Vol 22(4) pp 447-450
6. Noordzij, J P; Khidr, A; Desper, E; Meek, R B; Reibel, J F; Levine, P A. Correlation of pH Probe–Measured Laryngopharyngeal Reflux With Symptoms and Signs of Reflux Laryngitis. *The Laryngoscope*, December 2002, Volume 112(12) pp 2192-2195
7. Streets, C G; DeMeester, T R. Ambulatory 24-hour Esophageal pH Monitoring: Why, When, and What to Do. *Journal of Clinical Gastroenterology*, July 2003, Vol 37(1) pp 14-22
8. Prasad, M; Rentz, A M; Revicki, D A. The Impact of Treatment for Gastro-Oesophageal Reflux Disease on Health-Related Quality of Life: A Literature Review. *Pharmacoeconomics*, 2003, Volume 21(11) pp 769-790
9. Noordzij, J P; Khidr, A; Evans, B A; Desper, E; Mittal, R K; Reibel, J F; Levine, P A. Evaluation of Omeprazole in the Treatment of Reflux Laryngitis: A Prospective, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study. *The Laryngoscope*, Vol 111(12), December 2001 pp 2147-2151
10. Powitzky, E S. Extraesophageal reflux: the role in laryngeal disease. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, Vol 10(6) December 2002 pp 485-491
11. Smit, C F; Van Leeuwen, J A M J; Mathus-Vliegen, L M H; Devriese, P P; Semin, A R N; Tan, J; Schouwenburg, P F. Gastropharyngeal and Gastroesophageal Reflux in Globus and Hoarseness. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, Vol 126(7) July 2000 pp 827-830
12. Maldonado, A; Diederich, L; Castell, D O; Gideon, R.M; Katz, P O. Laryngopharyngeal Reflux Identified Using a New Catheter Design: Defining Normal Values and Excluding Artifacts. *The Laryngoscope*, Volume 113(2) February 2003 pp 349-355
13. Simpson, C B. Management of laryngopharyngeal reflux disease. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, Volume 7(6) December 1999 p 343
14. Mittal, R K.; Balaban, D H. Mechanisms of Disease: The Esophagogastric Junction. *The NEJM*, Vol 336(13) 27 March 1997 pp 924-932
15. Vandenplas, Y; Hassall, E. Mechanisms of Gastroesophageal Reflux and Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* ,Vol 35(2) August 2002 pp 119-136
16. Ulualp, S O; TOO HILL, R J; SHAKER, R. Outcomes of acid suppressive therapy in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, Vol 124(1) January 2001 pp 16-22
17. Book, D T; Rhee, J S; Toohill, R J; Smith, T L. Perspectives in Laryngopharyngeal Reflux: An International Survey. *The Laryngoscope*, Vol 112(8) August 2002 pp 1399-1406

18. Eubanks, T R DO; Omelanczuk, P; Hillel, A; Maronian, N; Pope, C E; Pellegrini, C A. Pharyngeal pH measurements in patients with respiratory symptoms before and during proton pump inhibitor therapy. *The American Journal of Surgeons*, Volume 181(5) May 2001 pp 466-470
19. Jaspersen, D; Kulig, M; Labenz, J; Leodolter, A; Lind, T; Meyer-Sabellek, W; Vieth, M; Willich, S N; Lindner, D; Stolte, M; Malfertheiner, P. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Alimentary pharmacology & Therapeutics*, Vol 17(12) June 2003 p 1515–1520
20. DelGaudio, J M; Waring, J P. Empiric Esomeprazole in the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *Laryngoscope*, Vol 113(4) April 2003 pp 598-601
21. Belafsky, P C; Postma, G N; Koufman, J A. Laryngopharyngeal Reflux Symptoms Improve Before Changes in Physical Findings. *Laryngoscope*, Vol 111(6) June 2001 pp 979-981
22. Branski, R C; Bhattacharyya, N; Shapiro, J. The Reliability of the Assessment of Endoscopic Laryngeal Findings Associated With Laryngopharyngeal Reflux Disease. *The Laryngoscope*, Vol 112(6) June 2002 pp 1019-1024
23. Shockley, W W; Rose, A S. ESOPHAGEAL DISORDERS. IN: *Head & Neck Surgery – Otolaryngology* 2001 LW&W
24. Metz DC, Childs ML, Ruiz C, Weinstein GS: Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997, 116:41–46.
25. Wo JM, Grist WJ, Gussack G, Delgaudio JM, Waring JP: Empiric trial of high-dose omeprazole in patients with posterior laryngitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 1997, 92:2160–2165
26. McMurray, S. role Of Laryngoscopy, Dual pH Probe Monitoring, and Laryngeal Mucosal Biopsy in the Diagnosis of Pharyngoesophageal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 100: 2001 pp 299-304
27. Hanson, D G; Liang, J J. Diagnosis and Management of Chronic Laryngitis Associated With Reflux. *Am J Med* 2000; 108(4^A): 112S-119S