



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS

CLARA MOTA RANDAL POMPEU

**RESPOSTA TERAPÊUTICA A INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS EM
PACIENTES COM DISFONIA E DOENÇA DO REFLUXO FARINGOLARÍNGEO**

FORTALEZA

2020

CLARA MOTA RANDAL POMPEU

RESPOSTA TERAPÊUTICA A INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS EM
PACIENTES COM DISFONIA E DOENÇA DO REFLUXO FARINGOLARÍNGEO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-cirúrgicas, do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza.

Coorientadora: Profa. Dra. Aline Almeida Figueiredo Borsaro.

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P851r Pompeu, Clara Mota Randal.

Resposta terapêutica a inibidor de bomba de prótons em pacientes com disfonia e doença do refluxo faringolaríngeo / Clara Mota Randal Pompeu. – 2020.
67 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2020.

Orientação: Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza .

Coorientação: Profa. Dra. Aline Almeida Figueiredo Borsaro.

1. Refluxo laringofaríngeo. 2. Refluxo gastroesofágico. 3. Inibidores da bomba de prótons. 4. Disfonia. I. Título.

CDD 617

CLARA MOTA RANDAL POMPEU

RESPOSTA TERAPÊUTICA A INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS EM
PACIENTES COM DISFONIA E DOENÇA DO REFLUXO FARINGOLARÍNGEO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-cirúrgicas, do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Cirurgia.

Aprovada em: ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Lucia Libanez Bessa Campelo Braga
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Marcos Rabelo de Freitas
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais Mirian e João Hildo, meus primeiros e eternos orientadores.

Ao meu esposo Gustavo Henrique, meu companheiro na trajetória da vida.

Ao meu filho João Henrique, meu maior presente, com todo o meu amor.

Ao meu avô João Pompeu Randal, exemplo de dedicação à família e à medicina.

AGRADECIMENTOS

Ao coordenador do programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-cirúrgicas da UFC Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos, que, em meio a tantas atividades didáticas, científicas e cirúrgicas, conduz com tamanha habilidade a tarefa de coordenar inúmeros alunos.

Ao orientador Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza, exímio pesquisador, médico e professor, por todos os ensinamentos, desde a graduação, e por toda a disponibilidade e apoio, na condução deste projeto.

À coorientadora Profa. Dra. Aline Almeida Figueiredo Borsaro, exemplo na vida pessoal e profissional, com a mais profunda admiração, gratidão e amizade. Agradeço pelos ensinamentos teóricos e práticos na residência médica e, sobretudo, pela confiança depositada para a execução deste trabalho.

À minha amiga Anna Caroline Rodrigues, presente que a residência médica me proporcionou, exemplo de perseverança e força, pela amizade e parceria que levarei para a vida.

Aos colegas do Laboratório de estudos da fisio-farmacologia gastrintestinal (LEFFAG), em especial ao Prof. Dr. Lucas Nicolau e ao Me. Thiago Menezes, pelo grande auxílio com a execução dos experimentos e pelas sempre tão válidas orientações acadêmicas.

Ao Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza, pela disponibilidade e orientações de enorme valor para a realização dos exames de pHmetria.

Ao Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos, por sempre nos presentear com seus sábios ensinamentos e por gentilmente ceder o laboratório para execução dos experimentos.

Às secretárias do departamento de Cirurgia Magda e Luciene, sempre tão prestativas em esclarecer as dúvidas de trâmites burocráticos.

Aos funcionários dos laboratórios e do serviço de Endoscopia, em especial à Nádia, pelo grande auxílio para a execução deste projeto.

À Fga. Dra. Tanila Aguiar, pela assistência em relação aos exames de pHmetria e pela orientação para elaboração do projeto de pesquisa.

Ao estatístico Antônio Brazil Viana Jr., sempre prestativo em auxiliar com os desafios de interpretação de dados.

Ao Prof. Dr. Marcos Rabelo, exemplo de competência e dedicação, pelo constante incentivo ao crescimento acadêmico e pessoal.

Ao Prof. Dr. André Alencar, por tantos conselhos e ensinamentos compartilhados, sempre com seu cuidado, liderança e profissionalismo marcantes.

Aos amigos, *staffs* e residentes, do serviço de Otorrinolaringologia do HUWC, por todos os momentos de alegria e de aprendizado.

Aos meus irmãos, avós e familiares, por todo o apoio e incentivo.

RESUMO

A doença do refluxo faringolaríngeo (DRFL) é definida como sinais e sintomas do trato aerodigestivo, decorrentes do dano à mucosa faríngea e laríngea, por refluxo de conteúdo gastrointestinal. DRFL é um diagnóstico novo e foi inicialmente descrita como uma manifestação extraesofágica da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). DRFL é condição bastante prevalente, sendo a disфонia um sintoma de destaque. O objetivo deste trabalho foi avaliar a resposta terapêutica a um inibidor de bomba de prótons (IBP), em pacientes disfônicos com DRFL, através da utilização de escores padronizados. Ademais, foi avaliado se níveis mais elevados dos escores basais poderiam prever uma melhor resposta ao IBP. Foram analisados 21 pacientes com disфонia crônica, superior a três semanas, com aplicação do Questionário padronizado de DRGE (RDQ), do Índice de sintomas de refluxo (ISR) e da Escala de achados endolaríngeos de refluxo (EAER). Os pacientes foram tratados com pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas, sendo considerada resposta a redução dos escores em pelo menos 50% em relação ao basal. Ao final do tratamento, houve queda significativa dos escores em todos os questionários, entretanto as respostas clínicas foram maiores do que a resposta laringoscópica. Pontuações mais elevadas nos itens eritema/hiperemia e edema laríngeo difuso da EAER, antes do tratamento, estiveram presentes nos pacientes com melhor resposta laringoscópica ao IBP. Por outro lado, apenas pontuações mais elevadas do item eritema/hiperemia, antes do tratamento, foram capazes de prever melhor resposta total (clínica e laringoscópica) dos pacientes ao IBP. Não houve nenhum escore antes do tratamento que se associou com uma melhor resposta clínica ao IBP. Como conclusão, o trabalho mostra que há uma resposta terapêutica ao IBP em pacientes disfônicos com DRFL, sendo a resposta clínica maior que a laringoscópica, após oito semanas. Pontuações mais elevadas de eritema/hiperemia antes do tratamento estiveram presentes nos pacientes com melhor resposta total ao IBP. Novos estudos placebo controlados, com maior tempo de tratamento, são necessários para confirmar estes resultados.

Palavras-chave: Refluxo laringofaríngeo. Refluxo gastroesofágico. Inibidores da bomba de prótons. Disфонia.

ABSTRACT

The laryngopharyngeal reflux disease (LPRD) is defined as aerodigestive signs and symptoms secondary to laryngeal and pharyngeal mucosa damage, due to gastrointestinal content reflux. LPRD is a new entity and was originally described as an extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease (GERD). LPRD is a rather prevalent condition, and dysphonia is an important symptom. This study aimed to evaluate the therapeutic response to a proton pump inhibitor (PPI) treatment, in dysphonic patients with LPRD, applying standardized scores. It was also evaluated if higher levels of the basal scores could predict a better response to the PPI treatment. A group of 21 patients with chronic dysphonia, over three weeks, were analyzed by Reflux disease questionnaire (RDQ), Reflux symptom index (RSI) and Reflux finding score (RFS). Patients were treated with pantoprazole 40mg, twice a day, for eight weeks, and it was considered as response a reduction of at least 50% of the scores, when compared to the basal results. After the course of treatment, there was a significant reduction of all the scores, however the clinical responses were higher than the laryngoscopic response. Higher scores in the RFS items erythema/hyperemia and diffuse laryngeal edema, before treatment, were present in the patients with better laryngoscopic response to the PPI. On the other hand, higher scores in the RFS item erythema/hyperemia, before treatment, were present in the patients with better complete response (clinical and laryngoscopic) to the PPI treatment. None of the scores before treatment was associated with better clinical response to the PPI. As conclusion, this study shows that there is a therapeutic response to PPI in dysphonic patients with LPRD, with the clinical response higher than the laryngoscopic one, after eight weeks. Higher scores of erythema/hyperemia before treatment were present in patients with a better complete response to the PPI. Further placebo-controlled studies, with a longer period of treatment, are necessary to confirm these results.

Keywords: Laryngopharyngeal reflux. Gastroesophageal reflux. Proton pump inhibitors. Dysphonia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Estrutura histológica da prega vocal.....	16
Figura 2	- Imagem de videolaringoscopia: laringe sem alterações estruturais, pregas vocais em adução.....	17
Figura 3	- Imagem de videolaringoscopia: laringe sem alterações estruturais, pregas vocais em abdução.....	31
Figura 4	- Imagem de videolaringoscopia com descrição dos achados conforme EAER.....	31
Figura 5	- Imagem de videolaringoscopia com descrição dos achados conforme EAER.....	32
Figura 6	- Imagem de videolaringoscopia com descrição dos achados conforme EAER.....	32
Figura 7	- Imagem de videolaringoscopia com descrição dos achados conforme EAER.....	33
Figura 8	- Imagem de videolaringoscopia com descrição dos achados conforme EAER.....	33
Figura 9	- Fluxograma descrevendo as etapas do protocolo.....	35
Figura 10	- Tratamento com IBP reduz escore do Questionário padronizado de DRGE - RDQ em pacientes disfônicos com DRFL.....	41
Figura 11	- Tratamento com IBP melhora Índice de Sintomas de Refluxo (ISR) em pacientes disfônicos com DRFL.....	42
Figura 12	- Tratamento com IBP melhora Escala de Achados Endolaríngicos de Refluxo (EAER) em pacientes disfônicos com DRFL.....	43
Figura 13	- Resposta clínica (ISR) e laringoscópica (EAER) ao tratamento com IBP.....	44
Figura 14	- Achados laringoscópicos antes do tratamento, comparando os grupos com e sem resposta laringoscópica ao IBP.....	47
Figura 15	- Achados laringoscópicos de eritema/hiperemia antes do tratamento, comparando os grupos com e sem resposta total ao IBP.....	49

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	- Questionário padronizado de DRGE.....	22
Quadro 2	- Índice de sintomas de refluxo (ISR).....	23
Quadro 3	- Escala de achados endolaríngicos de refluxo (EAER).....	25
Tabela 1	- Dados demográficos e caracterização da população estudada.....	37
Tabela 2	- Achados pré-tratamento do Questionário padronizado de DRGE (RDQ).....	38
Tabela 3	- Sintomas de refluxo faringolaríngeo avaliados através do Índice de Sintomas de Refluxo (ISR).....	39
Tabela 4	- Achados laringoscópicos medidos pelo Escore de Achados Endolaríngicos de Refluxo (EAER).....	40
Tabela 5	- Efeito do tratamento com IBP sobre os sintomas típicos de refluxo gastroesofágico aferidos pelo Questionário Padronizado de DRGE (RDQ).....	41
Tabela 6	- Efeito do tratamento com IBP sobre os sintomas de refluxo faringolaríngeo aferidos pelo Índice de Sintomas de Refluxo (ISR).....	42
Tabela 7	- Efeito do tratamento com IBP sobre os achados laringoscópicos medidos pela Escala de Achados Endolaríngicos de Refluxo (EAER).....	43
Tabela 8	- Sintomas clínicos e achados laringoscópicos antes do tratamento do IBP, em comparação dos grupos com e sem resposta clínica.....	45
Tabela 9	- Sintomas clínicos e achados laringoscópicos antes do tratamento dom IBP, em comparação dos grupos com e sem resposta laringoscópica.....	46
Tabela 10	- Sintomas clínicos e achados laringoscópicos antes do tratamento com IBP, em comparação dos grupos com e sem resposta total.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DRFL	Doença do refluxo faringolaríngeo
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
DP	Desvio padrão
EAER	Escala de achados endolaríngeos de refluxo
EDA	Endoscopia digestiva alta
EPM	Erro padrão da média
GERD	<i>Gastroesophageal reflux disease</i>
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IBP	Inibidor da bomba de prótons
ISR	Índice de sintomas de refluxo
LEFFAG	Laboratório de estudos da fisio-farmacologia gastrintestinal
LPRD	<i>Laryngopharyngeal reflux disease</i>
Mm	Milímetro
NLC	Neuropatia laringofaríngea crônica
PPI	<i>Proton pump inhibitors</i>
RDQ	<i>Reflux disease questionnaire</i>
RFS	<i>Reflux finding score</i>
RSI	<i>Reflux symptom index</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Definições e epidemiologia.....	13
1.2 Apresentação clínica.....	14
1.3 Anatomia e fisiologia da laringe: considerações gerais.....	15
1.4 Fisiopatologia e agentes agressores do refluxato.....	17
1.5 Mecanismos de defesa da mucosa laríngea.....	19
1.6 Métodos diagnósticos.....	20
1.7 Terapêutica e o uso de IBPs.....	26
2 OBJETIVOS.....	28
2.1 Geral.....	28
2.2 Específicos.....	28
3 MÉTODOS.....	29
3.1 População e local de realização do estudo.....	29
3.2 Aspectos éticos.....	29
3.3 Questionários.....	29
3.4 Videolaringoscopia e classificação.....	30
3.5 Endoscopia digestiva alta.....	34
3.6 Tratamento.....	34
3.7 Avaliação da resposta terapêutica: clínica, laringoscópica e total.	35
3.8 Análise estatística.....	36
4 RESULTADOS.....	37
4.1 Dados demográficos.....	37
4.2 Dados pré-tratamento.....	38
4.2.1 Questionário padronizado de DRGE.....	38
4.2.2 Índice de sintomas de refluxo.....	39
4.2.3 Escala de achados endolaríngeos de refluxo.....	40
4.3 Queda de escores pós-tratamento.....	41
4.3.1 Questionário padronizado de DRGE (RDQ) pós-tratamento.....	41
4.3.2 Índice de sintomas de refluxo (ISR) pós-tratamento.....	42
4.3.3 Escala de achados endolaríngeos de refluxo (EAER) pós-tratamento.....	43

4.4 Resposta dos escores pós-tratamento: queda em 50%.....	44
4.4.1 Resposta clínica ao IBP.....	45
4.4.2 Resposta laringoscópica do IBP.....	46
4.4.3 Resposta total ao IBP.....	48
5 DISCUSSÃO.....	50
6 CONCLUSÕES.....	59
REFERÊNCIAS.....	60
ANEXO - PARECER DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	64
APÊNDICE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO...	65

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definições e epidemiologia

Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é definida como uma doença crônica decorrente do refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago e estruturas adjacentes. Um estudo populacional, realizado com 13959 pacientes, estimou prevalência de 12% de DRGE no Brasil (NUNES *et al.*, 2016). As manifestações clássicas de DRGE são pirose e regurgitação, porém estima-se que 50% a 58% desses pacientes também apresentam sintomas supraesofágicos, tais como tosse, disfonia e globus faríngeo (ALMEIDA *et al.*, 2013; BELAFSKY *et al.*, 2002).

Quando o conteúdo gástrico entra em contato diretamente com o epitélio laríngeo e faríngeo, pode ser desencadeada uma condição inflamatória denominada Doença do Refluxo Faringolaríngeo (DRFL), configurando uma manifestação extraesofágica da DRGE. Koufman *et al.* definiram DRFL como sinais e sintomas no trato aerodigestivo, decorrentes do dano à mucosa laríngea por conteúdo gastrointestinal (KOUFMAN *et al.*, 2002; LECHIEN *et al.*, 2017).

De uma maneira geral, pela visão do gastroenterologista, DRFL representa uma manifestação extraesofágica da DRGE, contudo, os otorrinolaringologistas tendem a considerá-la como uma entidade à parte, sobretudo pelos mecanismos agressores subjacentes (SPANTIDEAS *et al.*, 2019).

Revisão sistemática envolvendo 24 estudos e um total de 1483 pacientes estimou que a DRFL acomete de 8 a 20% da população em geral. Na prática clínica otorrinolaringológica, é condição frequente, sendo diagnosticada em cerca de 4 a 10% dos pacientes (KOUFMAN *et al.*, 2002; LECHIEN *et al.*, 2016).

Deve-se destacar também o importante impacto na qualidade de vida decorrente da DRFL, seja afetando o sono, atividades diárias ou mesmo a capacidade de comunicação, pelos distúrbios da voz. Sabe-se que, nos idosos, esse impacto ainda é mais pronunciado (LECHIEN *et al.*, 2016).

1.2 Apresentação clínica

A DRFL pode apresentar uma miríade de sintomas, tais como globus faríngeo, tosse seca, pigarro, gotejamento posterior, disfonia, disfagia, falta de ar, dor torácica, dor de garganta e laringoespasma (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014). Asma e rinosinusite crônica também podem estar em associação (BELAFSKY *et al.*, 2001). Por outro lado, segundo Zucasto e Behlau, os sintomas típicos de DRGE acometem até 25% dos pacientes com DRFL (ZUCASTO, BEHLAU, 2012).

Sabe-se que o refluxato provoca uma resposta inflamatória intensa, com hipersecreção e acúmulo de muco. Além disso, esse trauma repetitivo pode desencadear ou piorar lesões de mucosa, tais como úlceras e granulomas (LECHIEN *et al.*, 2016).

A disfonia tem importante destaque dentre esses sintomas. Define-se disfonia como toda e qualquer dificuldade na emissão vocal, que impeça a produção natural e harmoniosa da voz. Tal conceito opõe-se ao de eufonia, em que há associação harmoniosa entre os elementos da emissão vocal, resultando na produção de sons agradáveis, sem dificuldade ou desconforto para o falante (KORN, HADDAD, CAPORRINO-NETO, 2018).

As disfonias podem ser classificadas como: funcional, em que não há lesão estrutural laríngea; organofuncional, quando o uso inadequado da voz leva ao desenvolvimento de lesões nas pregas vocais; e orgânica, em que há alteração estrutural e independe do uso da voz (KORN, HADDAD, CAPORRINO-NETO, 2018). Em relação ao tempo de duração, pode ser considerada aguda ou crônica, quando tem duração superior a duas ou três semanas (KORN, HADDAD, CAPORRINO-NETO, 2018; MALDHURE *et al.*, 2016).

Para o correto diagnóstico da disfonia, deve-se investigar na anamnese o tempo de evolução, padrão de uso da voz, sintomas associados, hábitos como tabagismo e etilismo, alterações psíquicas e emocionais, alterações hormonais, uso de medicações e antecedentes cirúrgicos (KORN, HADDAD, CAPORRINO-NETO, 2018). Além disso, é importante a caracterização da voz no contexto da disfonia. A ferramenta RASATI avalia aspectos da voz como R - rouquidão, A - aspereza, S - sopro, A - astenia, T - tensão e I - instabilidade, atribuindo classificações a cada característica e direcionando o diagnóstico (BRASIL, BARBOSA, RAMOS, 2018).

Revisão sistemática coloca que a disfonia acomete de 71-79% dos pacientes com DRFL (LECHIEN *et al.*, 2017). Na prática clínica, a disfonia é considerada o principal sintoma, com referências citando o acometimento de até 95% dos pacientes com DRFL, seja por decorrência da inflamação ou lesões de pregas vocais, esforço vocal excessivo, fadiga vocal ou tensão musculoesquelética (LECHIEN *et al.*, 2016).

Quando se avalia a partir da disfonia, até 55% dos pacientes são diagnosticados com DRFL (LECHIEN *et al.*, 2017). Segundo Maldhure, até 2/3 dos pacientes com disfonia crônica, aquelas com duração superior a três semanas, apresentam DRFL e, quando essa disfonia tem duração superior a 3 meses, esse percentual chega a 79% (MALDHURE *et al.*, 2016).

Contudo, é importante destacar que os sintomas de DRFL não são específicos, podendo estar presentes em outras circunstâncias, tais como quadros infecciosos, abuso vocal, alergias, tabagismo, inalação de agentes irritantes, etilismo e alterações anatômicas, tornando o diagnóstico de DRFL um constante desafio (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014).

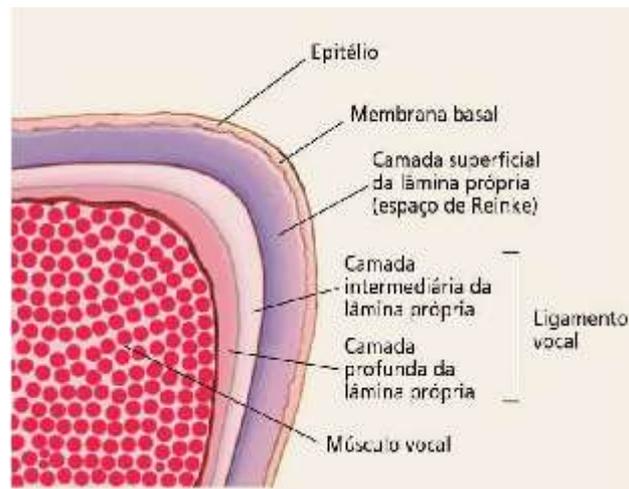
A DRFL tem sido apontada como fator etiológico subjacente de muitas doenças laríngeas, como estenose subglótica, carcinoma laríngeo, granulomas, úlceras de contato, nódulos vocais e fixação aritenoidea (BELAFSKY *et al.*, 2002; CAMPAGNOLO *et al.*, 2014).

1.3 Anatomia e fisiologia da laringe: considerações gerais

A laringe é um órgão musculocartilaginoso, cujas funções são proteção da via aérea, respiratória e fonatória, localizada a nível das vértebras C3 a C6. A superfície da cavidade laríngea é revestida predominantemente por epitélio respiratório – epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado. Regiões mais propensas a atritos, como a face lingual da epiglote e o bordo livre da prega vocal, são recobertas por epitélio pavimentoso estratificado não-queratinizado (D'AVILA *et al.*, 2018).

A estrutura histológica da prega vocal é composta por cinco camadas: epitélio de revestimento; lâmina própria, dividida em camadas superficial, intermediária e profunda; e músculo vocal, que é a porção medial do músculo tireoaritenoideo (D'AVILA *et al.*, 2018).

Figura 1 - Estrutura histológica da prega vocal



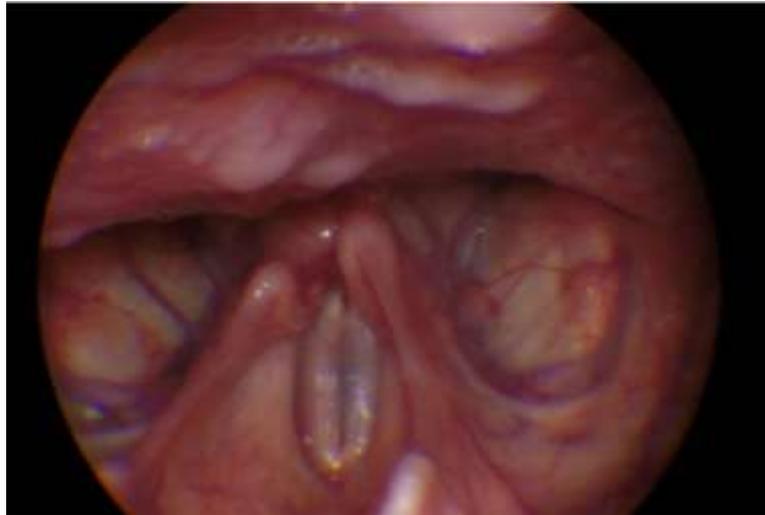
Fonte: D'AVILA *et al.*, 2018.

A laringe é composta por 9 cartilagens (3 pares e 3 ímpares), articuladas através de membranas, ligamentos e pregas. As cartilagens são: ímpares - tireoidea, cricoidea e epiglote; pares – aritenoideas, corniculadas e cuneiformes. De acordo com o caráter anatomofuncional, a laringe pode ser dividida em supraglote, glote e subglote. As pregas vocais localizam-se na glote, formando o aparelho vocal laríngeo. A musculatura laríngea se divide em intrínseca e extrínseca (D'AVILA *et al.*, 2018).

A inervação motora dos músculos laríngeos se dá através do nervo laríngeo recorrente, ramo do nervo vago, exceto pelo músculo cricotireoideo, innervado pelo nervo laríngeo superior, outro ramo do nervo vago. Ambos também são responsáveis pela inervação sensitiva da laringe (ZARZUR, 2018).

Abordando especificamente a produção da fala, esta envolve a produção do som glótico pela vibração das pregas vocais, ressonância e articulação do som, no trato vocal supraglótico, envolvendo não apenas a laringe, mas também o sistema respiratório como um todo. Para que a vibração das pregas vocais ocorra, há componente mioelástico e aerodinâmico envolvidos (IMAMURA, TSUJI, HACHIYA, 2018). A movimentação das pregas vocais é oriunda da vibração das camadas superficiais (cobertura) sobre o músculo vocal (corpo) (D'AVILA *et al.*, 2018).

Figura 2 - Imagem de videolaringoscopia: laringe sem alterações estruturais, pregas vocais em adução



Fonte: Próprio autor.

1.4 Fisiopatologia e agentes agressores do refluxato

Há diferenças no mecanismo fisiopatológico e na resposta ao tratamento em casos de DRGE e DRFL. Pirose e regurgitação, sintomas típicos de DRGE, não estão presentes na maioria de pacientes com DRFL (BELAFSKY *et al.*, 2002).

Sabe-se os pacientes com DRFL apresentam mais episódios de refluxo diurno, e não noturno, como na DRGE, além de possuírem, em sua maioria, função motora esofageana normal (BELAFSKY *et al.*, 2002; NUNES *et al.*, 2016).

Também há diferença no que concerne ao tempo de exposição ácida. Na DRGE, faz-se necessário um maior tempo de exposição ao conteúdo gástrico para ocasionar lesão, de forma que pode haver até cinquenta episódios diários de refluxo e ser considerado fisiológico, enquanto que na DRFL, a mucosa laríngea sofre dano com cerca de três a quatro episódios de refluxo ao dia (NUNES *et al.*, 2016). O epitélio laríngea e faríngea é altamente susceptível à lesão ácida e proteolítica decorrente do conteúdo gástrico (SALITURE, 2015).

O pH laríngea basal fisiológico é neutro. O refluxato leva à queda do pH laríngea, uma vez que o pH gástrico varia de 1,5-2. O conteúdo gástrico, composto por ácido clorídrico, pepsina, tripsina, sais biliares e enzimas pancreáticas, pode levar à irritação direta da mucosa laríngea pelo seu pH, como também pela ação dos demais elementos (LECHIEN *et al.*, 2016; WOOD *et al.*, 2011).

O refluxo não-ácido e fracamente ácido são apontados como causadores de danos em pacientes sintomáticos (WOOD *et al.*, 2011). Também é descrito um mecanismo indireto deflagrador de sintomas, como tosse e pigarro, pelo estímulo de receptores de mucosa do esôfago distal, provocando reflexo vagal (LECHIEN *et al.*, 2016).

A pepsina é, até o momento, o agente do refluxato mais implicado na fisiopatologia da DRFL (HAYAT *et al.*, 2015). Já foi comprovada sua presença em estruturas laríngeas, tanto intracelular, quanto extracelular. A pepsina é ativada em um pH de 1,5-6. Contudo sabe-se que, mesmo inativadas, as moléculas de pepsina mantêm-se estáveis por bastante tempo, até que um novo episódio de refluxo leve à queda do pH, ativação da pepsina, endocitose e lesão intracelular (LECHIEN *et al.*, 2016). Até mesmo exposição a íons hidrogênio de outras fontes, tais como alimentares, pode levar a reativação da pepsina (WOOD *et al.*, 2011).

Essa ativação intermitente, relacionada a episódios de refluxo, pode explicar sintomas intermitentes, bem como resistência à terapêutica, em parte dos pacientes (LECHIEN *et al.*, 2016).

Sabe-se que a exposição de células laríngeas à pepsina, seja em pH ácido ou não-ácido, leva à expressão de citocinas pró-inflamatórias (JOHNSTON *et al.*, 2013). A endocitose de pepsina provoca danos mitocondriais e induz expressão de genes relacionados ao recrutamento de células inflamatórias, migração e diferenciação. A maior taxa de transcrição desses genes, que parece acontecer nas pregas vocais, aparenta ser dependente do tempo de exposição ácida. Além disso, ao encontrar estruturas com pH mais baixo, tais como complexo de Golgi (pH 5) e lisossomos (pH 4), a pepsina causa dano local (BULMER *et al.*, 2010; LECHIEN *et al.*, 2016; WOOD *et al.*, 2011).

Com a presença de pepsina, também há queda na concentração de duas proteínas de proteção laríngea – anidrase carbônica tipo 3 e Sep70. Sabe-se que a anidrase carbônica tipo 3 diminui nas pregas vocais e aumenta na parede posterior laríngea, em casos de DRFL (WOOD *et al.*, 2011).

A pepsina também pode aumentar a permeabilidade epitelial e reduzir a expressão de genes relacionados a reparo de lesões e angiogênese, seja isoladamente ou em combinação com sais biliares. Vale ressaltar que o refluxo biliar é importante causa de refratariedade ao tratamento da DRFL com inibidor da bomba de prótons (IBP) (LECHIEN *et al.*, 2016).

O ácido biliar pode ser encontrado no suco gástrico como resultado do refluxo do duodeno em direção ao estômago. Estudos detectaram a presença de ácido biliar até mesmo na saliva de pacientes com refluxo e na orelha média de crianças com otite média secretora (KLOKKENBURG *et al.*, 2009; SEREG-BAHAR *et al.*, 2015).

O conteúdo gástrico pode atingir as vias aéreas superiores em níveis fracamente ácidos de pH 4-7. Nesse contexto, ácidos biliares podem causar dano epitelial, o que explicaria a manutenção de sintomas em pacientes usando IBP. Logo, sua presença no refluxo faringolaríngeo é um potencial agressor (FIGUEIREDO *et al.*, 2018).

Estudos experimentais mostram que ácidos biliares podem causar dano à laringe, tanto em pH ácido, como não-ácido. Os ácidos biliares conjugados são lesivos à mucosa em pH 1,2-1,5. Por outro lado, ácidos biliares não-conjugados causam danos a um pH 7 (WOOD *et al.*, 2011).

1.5 Mecanismos de defesa da mucosa laríngea

Quando o conteúdo gástrico entra em contato com a laringe, há lesão ao epitélio, disfunção ciliar, inflamação e alteração na sensibilidade. A laringe dispõe de alguns mecanismos de proteção, agindo como barreiras fisiológicas à ascensão do refluxato (WOOD *et al.*, 2011).

A exposição ácida crônica pode afetar os mecanismos de defesa mucosa, favorecendo injúrias epiteliais. Além disso, quando comparada com o esôfago, a laringe, mesmo em condições fisiológicas, tem menos efeito protetor da peristalse, da saliva e do bicarbonato (JOHNSTON *et al.*, 2013).

Como exemplo de mecanismos de proteção, podemos citar a anidrase carbônica, enzima com importante ação no controle do pH da mucosa laríngea, com destaque para a isoforma 3, que atua neutralizando o refluxo ácido gástrico e reduzindo a ação péptica. Demonstrou-se que a exposição ácida crônica pode reduzir a expressão da anidrase carbônica 3 nas pregas vocais e tecidos ventriculares laríngeos, já tendo sido observada correlação clínica positiva entre a presença de pepsina e redução de anidrase carbônica 3 em pregas vocais e tecidos ventriculares (LECHIEN *et al.*, 2016).

O muco presente na superfície luminal do epitélio, composto por mucinas, funciona como uma barreira física seletiva, com importante papel na hidratação e

lubrificação das superfícies das pregas vocais. De uma maneira geral, os estudos sugerem relação entre a expressão anômala dos genes reguladores da produção de mucina e condições inflamatórias de vias aéreas (LECHIEN *et al.*, 2016).

Sabe-se que, após exposição a baixos pHs e um aumento na expressão de pepsina, pode haver aumento da produção de mucina, fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento de fibroblasto, dentre outras substâncias envolvidas na resposta inflamatória. Porém, estudo com biópsias laringeas de pregas vocais demonstrou redução da expressão dos genes MUC4 e MUC5AC na DRFL, de modo a comprometer a reparação epitelial (LECHIEN *et al.*, 2016).

As pregas vocais são recobertas por epitélio pavimentoso estratificado não-queratinizado, com a presença de complexos juncionais, que atuam como barreira física (LECHIEN *et al.*, 2016). Sabe-se que a própria inflamação decorrente da DRFL resulta em dilatações desses complexos juncionais, além do que a expressão de pepsina intracelular pode reduzir a expressão de moléculas de adesão, como E-caderina, além de aumentar a exposição da lâmina própria (LECHIEN *et al.*, 2016).

A presença de bile e tripsina também causam efeitos negativos na mucosa laringea, como inflamação intraepitelial, fibrose, erosões, metaplasia, espessamento escamoso, úlceras, infiltração estromal e periglandular (LECHIEN *et al.*, 2016).

Tais repercussões tornam a mucosa laringea mais susceptível a lesões pelos componentes do refluxato, além de sensibilizar nociceptores, desencadeando sintomas otorrinolaringológicos (FIGUEIREDO *et al.*, 2017).

1.6 Métodos diagnósticos

O diagnóstico de DRFL permanece como um desafio, dada à grande variedade e inespecificidade dos sintomas, tornando-o extremamente subjetivo. Algumas ferramentas de anamnese e de investigação podem ser aplicadas, como questionários, videolaringoscopia, pHmetria de 24h, impedanciometria e endoscopia digestiva alta (EDA) (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014).

Uma vez que a DRFL pode estar associada à DRGE, é importante também a avaliação desta afecção. Sabe-se que a EDA possui sensibilidade limitada, uma vez que grande parte dos pacientes atendidos na atenção primária com queixas compatíveis com DRGE não possuem esofagite importante ou lesão mucosa (SHAW *et al.*, 2001).

Além disso, em se tratando do diagnóstico de DRGE, a pHmetria de 24h tem uma baixa sensibilidade para o diagnóstico, sobretudo devido à natureza intermitente dos sintomas. Muitas vezes, é necessário recorrer a um teste terapêutico com IBP para diagnóstico, sendo esse modelo relativamente sensível e específico (SHAW *et al.*, 2001).

Questionários que abordam os sintomas têm importante papel no manejo da DRGE, uma vez que a melhora clínica, sobretudo aquela referida pelo próprio paciente, é o principal objetivo do tratamento. A aplicação de questionários curtos e objetivos que possam avaliar o *status* basal, bem como a resposta pós-tratamento, é uma ferramenta bastante útil (SHAW *et al.*, 2008).

O *Reflux Disease Questionnaire (RDQ)* é um questionário composto por 12 itens, divididos em três escalas, em que se avalia frequência e intensidade de pirose, dispepsia e regurgitação, ocorridos nas últimas quatro semanas, abordando a DRGE. As respostas variam de 0 a 5 em cada item e são registradas seguindo a escala de Likert (SHAW *et al.*, 2008). Em português, é denominado Questionário Padronizado de DRGE (Quadro 1).

Quadro 1 - Questionário padronizado de DRGE

Questionário padronizado de DRGE (RDQ)

1. Pensando nos seus sintomas ao longo dos últimos sete dias, quantas vezes você teve os seguintes?

	Não teve	Menos de 1 dia por semana	1 dia por semana	2-3 dias por semana	4-6 dias por semana	Diariamente
Sensação de queimação no meio do peito						
Dor no meio do peito						
Sensação de queimação no meio do estômago						
Dor no meio do estômago						
Gosto ácido na sua boca						
Movimento desagradável de líquido ou alimento do estômago em direção à boca						

2. Pensando nos sintomas ao longo dos últimos sete dias, como você avaliaria os seguintes?

	Não teve	Muito leve	Leve	Moderada	Moderadamente intensa	Intensa
Sensação de queimação no meio do peito						
Dor no meio do peito						
Sensação de queimação no meio do estômago						
Dor no meio do estômago						
Gosto ácido na sua boca						
Movimento desagradável de líquido ou alimento do estômago em direção à boca						

Fonte: Adaptado de SHAW *et al.* 2001.

Questionários também são importantes na abordagem dos sintomas de DRFL. Belafsky *et al.* padronizaram um questionário para avaliar os sintomas de DRFL – *Reflux Symptom Index* (RSI). Esse instrumento é composto por nove itens, referentes aos últimos 30 dias, com pontuação variando de 0 a 5 em cada um, com um máximo de 45, sendo considerado compatível com DRFL quando acima de 13 (BELAFSKY *et al.*, 2002; SALITURE, 2015).

Em 2015, tal escore foi traduzido e validado para português brasileiro, com o título de Índice de Sintomas de Refluxo (ISR) (Quadro 2) (SALITURE, 2015).

Quadro 2 - Índice de sintomas de refluxo (ISR)

Índice de Sintomas de Refluxo (ISR)

Um escore superior a 13, na situação clínica adequada, é fortemente sugestivo de refluxo laringofaríngeo (RLF).

ACHADOS						
No mês passado, quanto esses problemas afetaram você?				0=sem problemas 5=problemas severos		
1. Rouquidão ou algum problema com sua voz	0	1	2	3	4	5
2. Limpeza da garganta (pigarro)	0	1	2	3	4	5
3. Excesso de muco na garganta ou muco (catarro) escorrendo do nariz para a garganta	0	1	2	3	4	5
4. Dificuldade de engolir alimentos, líquidos ou comprimidos	0	1	2	3	4	5
5. Tosse após você comer ou após você deitar	0	1	2	3	4	5
6. Dificuldade de respirar ou episódios de engasgo	0	1	2	3	4	5
7. Tosse incômoda ou irritante	0	1	2	3	4	5
8. Sensação de algo parado na garganta ou um bolo na garganta	0	1	2	3	4	5
9. Azia, dor no peito, indigestão ou ácido voltando do estômago	0	1	2	3	4	5
	Total:					

Fonte: Adaptado de SALITURE, 2015.

A videolaringoscopia é de grande auxílio na investigação diagnóstica, podendo apresentar alguns sinais sugestivos, porém não específicos, de DRFL, tais como edema e hiperemia laríngeos difusos, edema de pregas vocais e vestibulares, edema de mucosa subglótica, hipertrofia da região interarritenoidea, espessamento mucoso endolaríngeo e granulomas/tecido de granulação (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014). Estudos, no entanto, reforçam a inespecificidade, demonstrando que sintomas e achados laringoscópios considerados típicos de DRFL são encontrados em até 86% dos controles sadios (HICKS *et al.*, 2003).

O *Reflux Finding Score* (RFS) é um escore que foi desenvolvido por Belafsky *et al.*, em 2002, para padronizar e classificar os achados videolaringoscópicos, registrando a presença ou ausência de lesões, bem como graduando os sinais de inflamação (BELAFSKY *et al.*, 2002).

Para validação do RFS, foram avaliados 40 pacientes com diagnóstico confirmado de DRFL por pHmetria de duplo canal, realizando videolaringoscopias pré-tratamento e em 2, 4 e 6 meses, após tratamento. O estudo constatou sua reprodutibilidade interobservador e intraobservador, além de ter demonstrado de forma acurada a eficácia do tratamento (BELAFSKY *et al.*, 2001).

Com sua reprodutibilidade comprovada, é uma ferramenta amplamente utilizada internacionalmente. Essa padronização facilita o diagnóstico e a avaliação de eficácia de tratamento, na DRFL (BELAFSKY *et al.*, 2002). Em 2013, o RFS teve sua versão para português validada, sendo denominado Escala de Achados Endolaringeos de Refluxo (EAER) (Quadro 3) (ALMEIDA *et al.*, 2013; NUNES *et al.*, 2016).

A EAER é composta de oito itens aplicados durante a videolaringoscopia, com pontuação total variando de 0 a 26. Cada item representa uma alteração frequentemente observada ao exame, sendo estes: edema subglótico, obliteração de ventrículos, eritema/hiperemia, edema de pregas vocais, edema laríngeo difuso, hipertrofia de região interaritenóidea, granuloma/tecido de granulação e muco endolaringeo espesso. Apesar de alguns achados descritos poderem estar presentes em indivíduos saudáveis, uma EAER maior ou igual a 7 denota 95% de certeza de diagnóstico de DRFL (BELAFSKY *et al.*, 2002).

A literatura sugere que tanto ISR quanto EAER podem ser incluídos na rotina do otorrinolaringologista como ferramentas válidas e de baixo custo (NUNES *et al.*, 2016).

Quadro 3 - Escala de achados endolaríngeos de refluxo (EAER)

Escala de Achados Endolaríngeos de Refluxo (EAER)

Edema subglótico	0 ausente 2 presente
Obliteração dos ventrículos	2 parcial 4 completa
Eritema/Hiperemia	2 somente das aritenoides 4 difusa
Edema das pregas vocais	1 leve 2 moderado 3 grave 4 polipoide
Edema laríngeo difuso	1 leve 2 moderado 3 grave 4 obstrutivo
Hipertrofia da região interaritenóidea	1 leve 2 moderado 3 grave 4 obstrutivo
Granuloma/Tecido de granulação	0 ausente 2 presente
Muco endolaríngeo espesso	0 ausente 2 presente

Total:_____

Fonte: Adaptado de ALMEIDA *et al.* 2013.

PHmetria de 24h é bastante específica, contudo, pouco sensível, para o diagnóstico de DRFL. Deve ser realizada com duplo sensor e, embora controverso, considera-se episódio de refluxo faringolaríngeo quando o sensor proximal detecta pH<4 durante ou imediatamente após exposição ácida distal (ALMEIDA *et al.*, 2013; MALDHURE *et al.*, 2016; NUNES, *et al.*, 2016).

A DRFL é considerada, por alguns autores, quando o tempo total de exposição ácida é >1% durante as 24h. A impedanciometria auxilia bastante na avaliação de DRFL, uma vez que, além do refluxo ácido, é capaz de detectar refluxo fracamente ácido, refluxo não-ácido e refluxo gasoso. Porém é um método de difícil acesso, bem como não há consenso acerca da definição do pH considerado anormal durante o

exame (ALMEIDA *et al.*, 2013; CAMPAGNOLO *et al.*, 2014; HAYAT *et al.*, 2015; JHONSTON *et al.*, 2013).

A Endoscopia Digestiva Alta (EDA) não apresenta uma boa sensibilidade no diagnóstico de DRFL, uma vez que boa parte dos pacientes com sintomas supraesofágicos não apresentam esofagite ou quaisquer outros sinais de hipotonia do esfíncter esofágico inferior (ALMEIDA *et al.*, 2013).

A detecção de pepsina na saliva, em concentração maior que 16ng/ml, também pode ser usada como diagnóstico para DRGE, com uma sensibilidade de 77,6% e especificidade de 63,2%. Quando essa concentração é superior a 210ng/ml, a especificidade sobe para 96% (SIFRIM *et al.*, 2015). A laringe não produz pepsina, logo, a pepsina detectada em tecido laríngeo é oriunda de refluxo de conteúdo gástrico. Em relação à DRFL, a dosagem de pepsina também demonstra valor diagnóstico (JOHNSTON *et al.*, 2013).

Diante da dificuldade e das controvérsias diagnósticas, o tratamento empírico da DRFL com IBP tem sido utilizado como uma modalidade diagnóstica alternativa (WOOD *et al.*, 2011). Preconiza-se a administração em duas doses diárias de IBP durante 8 a 12 semanas. A confirmação diagnóstica é dada quando, após o tratamento, o paciente relata melhora dos sintomas relacionados ao DRFL (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014).

1.7 Terapêutica e o uso de IBPs

Aspectos fundamentais do tratamento da DRFL são modificações na dieta, como diminuição do consumo de cafeína, chocolate, bebidas gaseificadas, gordura e vinho tinto, e mudanças nos hábitos de vida, que incluem perda de peso, evitar consumo de álcool e não se alimentar antes de deitar (ALAM, VLASTARAKOS, 2014; CAMPAGNOLO *et al.*, 2014).

O uso de IBP na DRFL é prática comum, geralmente uma ou duas vezes ao dia, por períodos de três a seis meses, contudo não está respaldado por evidências científicas fortes (SPANTIDEAS *et al.*, 2019).

Os IBPs são as drogas mais utilizadas para o tratamento da DRGE e da DRFL e atuam sobre a H⁺K⁺ATPase das células parietais, em sua face luminal (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014; NENNSTIEL *et al.*, 2016). Para que ocorra a secreção

ácida, é necessária a ativação dessa enzima. Logo, o uso de IBP reduz tanto a secreção ácida basal, quanto a ativada (BHARGAVA *et al.*, 2018).

Sua ação reduz a exposição do trato aerodigestivo ao ácido, bem como minimiza o dano resultante da pepsina, uma vez que esta requer um meio ácido para sua ativação. O tratamento inicial preconizado na DRFL é IBP duas vezes ao dia 30 a 60 minutos antes das refeições, durante 4 a 12 semanas (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014).

Apesar de os IBPs serem bastante eficazes em reduzir a secreção gástrica, estes possuem um tempo de ação curto, de cerca de 4 a 8 horas, além do que os pacientes acabam desenvolvendo tolerância à medicação e necessitando progressivamente de doses mais altas (CHAPMAN *et al.*, 2011).

A resposta terapêutica é variada. Pacientes com DRFL tratados com IBP (lansoprazol 30mg, duas vezes ao dia; omeprazol 20mg, duas vezes ao dia; ou esomeprazol 40mg uma vez ao dia), por oito semanas, apresentaram melhora clínica em 50% dos casos (PARK *et al.*, 2005). Na DRFL, há necessidade de maior tempo de tratamento, com doses mais altas, quando comparada com a DRGE. Além disso, a melhora clínica, em geral, antecede a melhora dos achados laringoscópicos (BELAFSKY *et al.*, 2002).

Levantam-se algumas hipóteses sobre essa baixa taxa de melhora nos estudos, tais como falta de padronização dos critérios de inclusão, dose e tempo de tratamento, bem como as controvérsias relacionadas aos métodos diagnósticos. Por último, vale ressaltar que os IBPs apenas inibem o refluxo ácido e, como consequência a ação da pepsina, não evitando o refluxo não-ácido e a ação dos demais componentes do refluxato (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014; DULERY *et al.*, 2016).

A DRFL, portanto, é uma condição altamente prevalente que ainda inspira diversas dúvidas quanto a fisiopatologia, diagnóstico e resposta ao tratamento com IBP. Além disso, pode afetar bastante a qualidade de vida dos pacientes, sendo necessário aprofundar o conhecimento no assunto. Acredita-se que o uso de IBP exerça maior influência na resposta clínica, quando comparado com a melhora dos achados laringoscópicos. Questiona-se a existência de um subgrupo de pacientes que apresentem características em comum associadas com melhor resposta clínica ou laringoscópica.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Avaliar a resposta terapêutica a um inibidor de bomba de prótons (IBP), em pacientes disfônicos com doença do refluxo faringolaríngeo.

2.2 Específicos

- Avaliar a resposta clínica ao IBP, pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas, utilizando questionários padronizados (RDQ e ISR), em pacientes disfônicos com doença do refluxo faringolaríngeo.

- Avaliar a resposta laringoscópica ao IBP, pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas, utilizando escore padronizado (EAER) em pacientes disfônicos com doença do refluxo faringolaríngeo.

- Identificar se níveis mais elevados nos escores clínicos (RDQ, ISR), laringoscópico (EAER) ou seus subitens poderiam prever a resposta ao IBP, pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas.

3 MÉTODOS

3.1 População e local de realização do estudo

Foi realizado um ensaio clínico prospectivo intervencional não-controlado com pacientes adultos, no período de agosto de 2017 a dezembro de 2018, de ambos os sexos, do ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), com queixa de disfonia crônica (maior que três semanas). A aplicação dos questionários, a videolaringoscopia e o seguimento ambulatorial dos pacientes foram realizados no ambulatório de Otorrinolaringologia do HUWC, e os pacientes realizaram EDA, no serviço de Endoscopia do HUWC.

Foram incluídos no estudo pacientes com disfonia crônica e videolaringoscopia mostrando EAER ≥ 7 , na ausência de outro diagnóstico etiológico.

Pacientes que referiram serem portadores de discrasias sanguíneas ou fazer uso de anticoagulantes, pacientes com diagnóstico ou com achados sugestivos ao exame físico, EDA ou videolaringoscopia de neoplasia do trato aerodigestivo e pacientes com sinais e sintomas de rinosinusite crônica e/ou rinite alérgica, em agudização, foram excluídos da pesquisa.

3.2 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará (UFC), número do parecer 2.175.570 (ANEXO). Os pacientes receberam explicações a respeito do estudo e, ao concordarem em participar, assinaram (ou o seu responsável legal) o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE), segundo Resolução nº. 466 de 12 de dezembro de 2012.

3.3 Questionários

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e ao seguimento com dois questionários: RDQ e ISR.

O RDQ (Quadro 1) é um questionário composto por doze itens, divididos em duas seções, cada uma com três escalas, abordando a frequência e intensidade de

manifestações clínicas relacionadas a DRGE: pirose, dispepsia e regurgitação. As perguntas foram feitas aos pacientes por um pesquisador treinado.

Os dados do RDQ foram apresentados como: total - somatório de todos os itens e separadamente para pirose, dispepsia e regurgitação, de acordo com os itens referentes a cada escala. Os dados foram computados através da escala de Likert, conforme descrito a seguir: 0 = não teve; 1 = menos de 1 dia por semana/ muito leve; 2 = 1 dia por semana/ leve; 3 = 2-3 dias por semana/ moderado; 4 = 4-6 dias por semana/ moderadamente intensa; e 5 = diariamente/ intensa (LUCIAN, 2016).

Para análise dos sintomas relacionados a refluxo faringolaríngeo, foi aplicado o ISR (Quadro 2), com nove itens. Os dados do ISR resultam da somatória de cada item, com pontuação variando de 0 a 5 de acordo com a intensidade, sendo 0 correspondente a “sem problemas” e 5 a “problemas severos”. Resultados maiores ou iguais a 13 (treze) sugerem o diagnóstico de DRFL (SALITURE, 2015).

3.4 Videolaringoscopia e classificação

A videolaringoscopia (Figura 3) foi realizada com nasolaringofibroscópio flexível (FNL10RP3 – Pentax Medical Company – Japão), acoplado a um sistema de vídeo (20113320 – Storz – Alemanha). A escolha por realizar os exames com nasolaringofibroscópio flexível é justificada por realizar a endoscopia nasossinusal e laríngea no mesmo momento, para excluir causas nasossinusais dos sintomas laríngeos. Os pacientes estavam há, pelo menos, quatro semanas sem uso de IBPs. Foi aplicada anestesia tópica com neotutocaína 2% e vasoconstrictor tópico nasal nafazolina 0,05%. Os exames foram realizados por dois pesquisadores e registrados em sistema de vídeo para avaliação por terceiro pesquisador cego, sem identificação do paciente ou data de seguimento.

Os achados laringoscópicos foram classificados através da EAER, escore padronizado de classificação composto por oito itens. A EAER (Quadro 3) engloba os seguintes subitens, com as respectivas pontuações possíveis: edema subglótico, sendo ausente = 0, presente = 2; obliteração de ventrículos sendo ausente = 0, parcial = 2, completa = 4; eritema/hiperemia sendo ausente = 0, somente das aritenoides = 2, difusa = 4; edema das pregas vocais sendo ausente = 0, leve = 1, moderado = 2, grave = 3, polipoide = 4; edema laríngeo difuso sendo ausente = 0, leve = 1, moderado = 2, grave = 3, obstrutivo = 4; hipertrofia da região interaritenóidea sendo ausente =

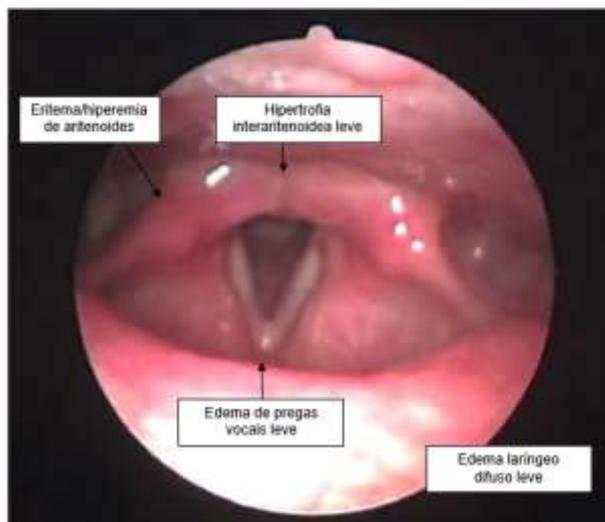
0, leve = 1, moderado = 2, grave = 3, obstrutivo = 4; granuloma/tecido de granulação sendo ausente = 0, presente = 2; e muco endolaríngeo espesso sendo ausente = 0, presente = 2 (Figuras 4, 5, 6, 7 e 8). Os pacientes cujos resultados de EAER foram maiores ou iguais a 7 (sete), ponto de corte para diagnóstico de DRFL, foram incluídos no estudo e encaminhados para realizar EDA.

Figura 3 - Imagem de videolaringoscopia: laringe sem alterações estruturais, pregas vocais em abdução



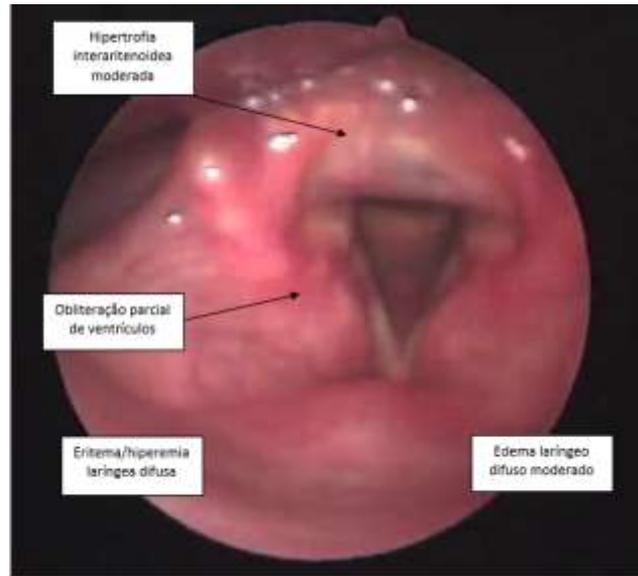
Fonte: Próprio autor.

Figura 4 - Imagem de videolaringoscopia com descrição dos achados conforme EAER



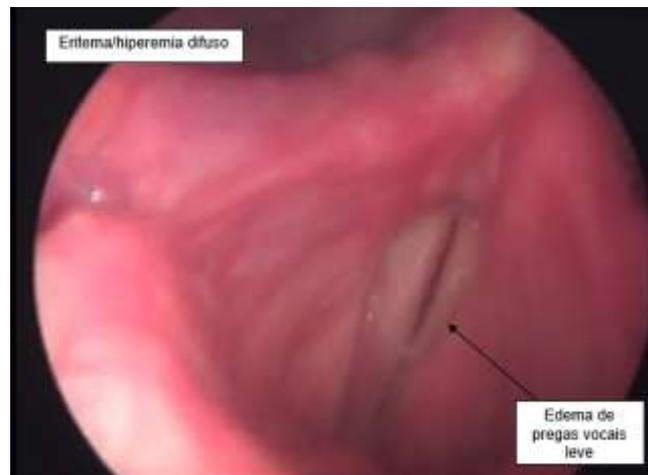
Fonte: Próprio autor.

Figura 5 - Imagem de videolaringoscopia com descrição dos achados conforme EAER



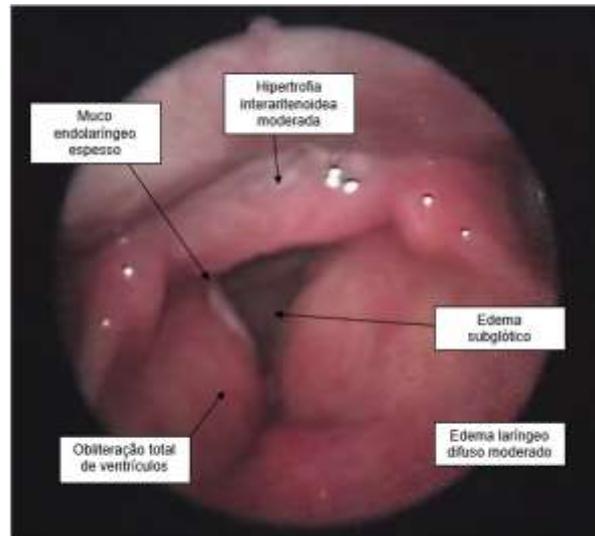
Fonte: Próprio autor.

Figura 6 - Imagem de videolaringoscopia com descrição dos achados conforme EAER



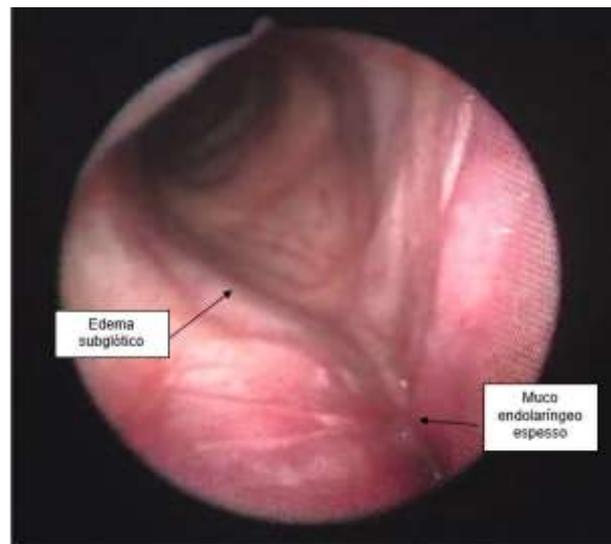
Fonte: Próprio autor.

Figura 7 - Imagem de videolaringoscopia com descrição dos achados conforme EAER



Fonte: Próprio autor.

Figura 8 - Imagem de videolaringoscopia com descrição dos achados conforme EAER



Fonte: Próprio autor.

3.5 Endoscopia digestiva alta

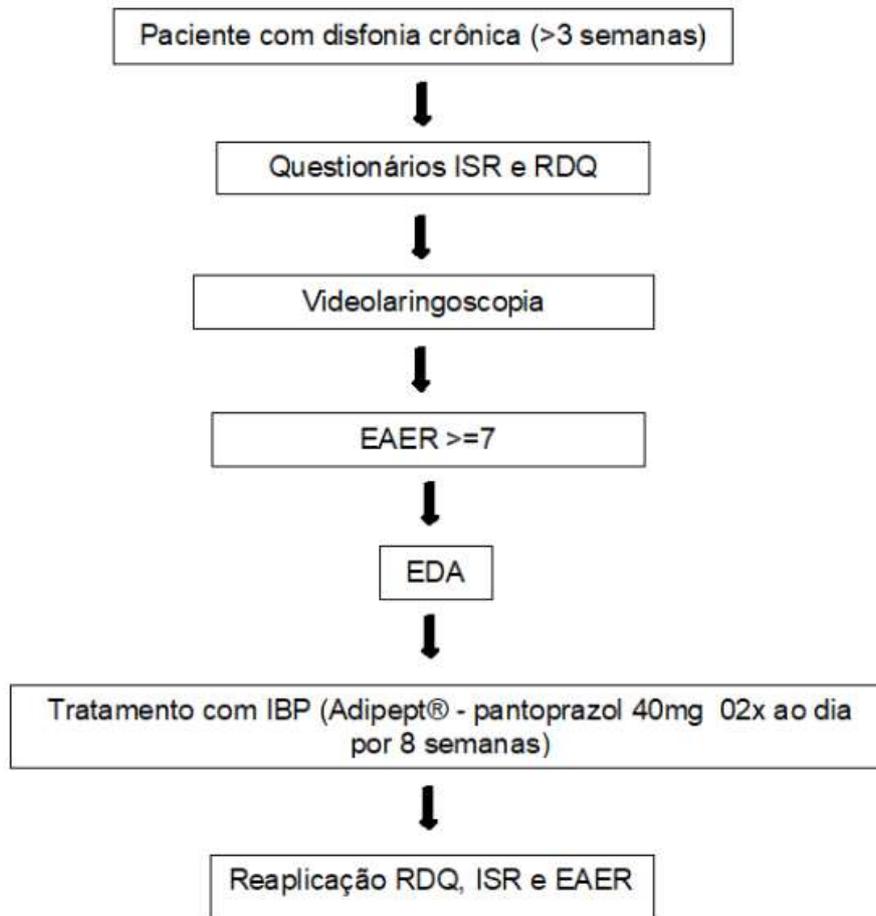
Os pacientes foram submetidos a endoscopia digestiva alta (EDA), realizada sob sedação com midazolam ou propofol. O tempo médio entre a avaliação inicial por videolaringoscopia e a realização da EDA variou de 01 a 16 semanas, com a maioria dos pacientes realizando a EDA por volta de 08 semanas. Foi respeitado um período de 04 semanas sem uso de IBP para realização da EDA.

Foram avaliadas as estruturas faríngeas, esofágicas, gástricas e de duodeno proximal. Quando presente esofagite erosiva, esta foi classificada conforme a Classificação de Los Angeles, sendo considerado: grau A - uma ou mais erosões menores do que 5mm; grau B - uma ou mais erosões maiores do que 5 mm, em sua maior extensão, não-contínuas entre os ápices de duas pregas esofágicas; grau C - erosões contínuas (ou convergentes) entre os ápices de pelo menos duas pregas, envolvendo menos que 75% do órgão; e grau D - erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão (GONÇALVES *et al.*, 2004).

3.6 Tratamento

Os pacientes receberam tratamento gratuitamente, pantoprazol 40mg (Adipept® – Aché®), com prescrição de posologia duas vezes ao dia, orientados a tomar um comprimido em jejum e um comprimido meia hora antes do jantar, por um período total de oito semanas (EHERER *et al.*, 2003). O tratamento foi iniciado após realização da videolaringoscopia e EDA. Foi mantido seguimento telefônico regularmente, bem como um retorno ambulatorial com quatro e outro com oito semanas. Ao final das oito semanas, foram reaplicados os questionários RDQ e ISR, bem como realizada nova videolaringoscopia, com aplicação da EAER.

Figura 9 - Fluxograma descrevendo as etapas do protocolo



Fonte: Próprio autor.

3.7 Avaliação da resposta terapêutica: clínica, laringoscópica e total

Considerou-se como resposta clínica ao tratamento com IBP (pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas) a queda de 50% da pontuação do questionário ISR, quando comparado com o valor basal (LIEN *et al.*, 2015). Critério semelhante foi aplicado para avaliar resposta laringoscópica através da EAER. Nos casos em que houve resposta clínica e resposta laringoscópica, foi considerada resposta total.

Em relação a cada resposta (clínica, laringoscópica e total), os pacientes foram divididos em dois grupos: sim (com resposta) e não (sem resposta). Após essa divisão, foram avaliados os dados pré-tratamento (RDQ, ISR e EAER) de cada grupo, com o objetivo de identificar fatores preditores relacionados a cada resposta.

3.8 Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism 5. Os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM) ou como média \pm desvio padrão (DP). Foram aplicados os teste de Mann Whitney e teste de Wilcoxon. Foram consideradas diferenças estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

Foram avaliados 56 pacientes com queixa de disfonia crônica (período maior que três semanas), no ambulatório de otorrinolaringologia do HUWC. Destes, 22 pacientes foram excluídos, por não preencherem critério laringoscópico de DRFL (EAER ≥ 7). Dos 34 pacientes inseridos, 27 iniciaram o protocolo, 1 foi excluído por receber diagnóstico de neoplasia maligna, 5 perderam seguimento, com um total de 21 pacientes concluindo o tratamento.

O grupo teve mediana de idade de 52 anos, variando de 21 a 68 anos, com predomínio de pacientes do sexo feminino, representando 66,6%. Em relação a comorbidades, 19% apresentavam hipertensão arterial sistêmica e 9,5% diagnóstico de diabetes mellitus. Apenas um paciente relatou tabagismo, e um paciente era profissional da voz. Cinco pacientes apresentaram esofagite erosiva leve (graus A/B) na EDA (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos e caracterização da população estudada

Pacientes (n=21)	
VARIÁVEL	N (%)
Idade (mediana; mínimo e máximo)	52 (21- 68)
Sexo feminino	14 (66,6%)
Esofagite A/B	5 (23,8%)
Hipertensão	4 (19%)
Diabetes Mellitus	2 (9,5%)
Tabagismo	1 (4,7%)
Profissional da voz	1 (4,7%)

Fonte: Próprio autor.

4.2 Dados pré-tratamento

4.2.1 Questionário padronizado de DRGE

O Questionário padronizado de DRGE (RDQ) apresentou mediana basal de 15 (0-53). Isoladamente, pirose acometeu 52,4% do grupo, regurgitação teve uma prevalência de 76,2%, enquanto pirose e/ou regurgitação estiveram presentes em 81% dos pacientes e dispepsia acometeu 61,9% (Tabela 2).

Tabela 2 – Achados pré-tratamento do Questionário padronizado de DRGE (RDQ)

Pacientes (n=21)	
Variável	N (%)
RDQ (mediana; mínimo e máximo)	15 (0- 53)
Dispepsia	13 (61,9%)
Pirose	11 (52,4%)
Regurgitação	16 (76,2%)
Pirose/Regurgitação	17 (81,0%)

Fonte: Próprio autor.

4.2.2 Índice de Sintomas de Refluxo

Os sintomas de refluxo faringolaríngeo foram avaliados através do Índice de Sintomas de Refluxo (ISR) com mediana de 22 (4-34). Disfonia esteve presente em 100% dos casos, por ser critério de inclusão obrigatório no protocolo, seguido por pigarro (81%), dispepsia (76,2%) e globus faríngeo (71,4%). Disfagia foi o sintoma menos detectado, com 33,3% de positividade (Tabela 3).

Tabela 3 – Sintomas de refluxo faringolaríngeo avaliados através do Índice de Sintomas de Refluxo (ISR)

Pacientes (n=21)	
Variável	N (%)
ISR (mediana; mínimo e máximo)	22 (4- 34)
Disfonia	21 (100%)
Pigarro	17 (81%)
Dispepsia	16 (76,2%)
Globus faríngeo	15 (71,4%)
Gotejamento posterior	14 (66,7%)
Tosse irritante	12 (57,1%)
Dificuldade de respirar ou engasgo	11 (52,3%)
Tosse ao comer ou deitar	8 (38,1%)
Disfagia (líquidos ou sólidos)	7 (33,3%)

Fonte: Próprio autor.

4.2.3 Escala de Achados Endolaríngeos de Refluxo

Com relação aos achados endolaríngeos de refluxo, a EAER apresentou mediana de 9 (7-20). Eritema/hiperemia foi detectado em 100% dos casos, hipertrofia interarritenoidea em 92,5% e edema laríngeo difuso em 80,1%. O achado menos prevalente foi de granuloma endolaríngeo, presente apenas em um paciente (Tabela 4).

Tabela 4 – Achados laringoscópicos medidos pelo Escore de Achados Endolaríngeos de Refluxo (EAER)

Pacientes (n=21)	
Variável	N (%)
EAER (mediana; mínimo e máximo)	9 (7- 20)
Eritema/hiperemia	21 (100%)
Hipertrofia interarritenoidea	20 (92,5%)
Edema laríngeo difuso	17 (80,1%)
Edema de pregas vocais	14 (66,7%)
Edema subglótico	13 (61,9%)
Muco endolaríngeo espesso	10 (47,6%)
Obliteração de ventrículos	9 (42,9%)
Granuloma	1 (4,8%)

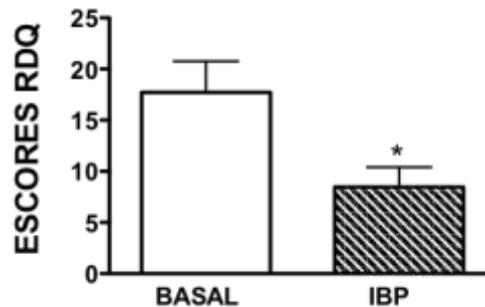
Fonte: Próprio autor.

4.3 Queda dos escores pós-tratamento

4.3.1 Questionário padronizado de DRGE (RDQ) pós-tratamento

A análise pós-tratamento com inibidor de bomba de prótons (pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por 08 semanas), em pacientes disfônicos com diagnóstico de DRFL, mostrou queda significativa do RDQ ($p=0,01$), com média pós-tratamento de 8,47, quando comparado com a média basal de 17,71 (Figura 10).

Figura 10 – Tratamento com IBP reduz escore do Questionário padronizado de DRGE - RDQ em pacientes disfônicos com DRFL



Os resultados representam a média \pm EPM.

* Significância estatística – $p=0,01$, Teste de Mann Whitney.

Fonte: Próprio autor.

Houve queda significativa nos sintomas de pirose ($p = 0,05$) e regurgitação ($p=0,02$), avaliados pelo RDQ. Houve queda no escore dos sintomas de dispepsia, com uma tendência estatística, porém sem significância ($p=0,052$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Efeito do tratamento com IBP sobre os sintomas típicos de refluxo gastroesofágico aferidos pelo Questionário Padronizado de DRGE (RDQ)

VARIÁVEL	BASAL	IBP	P
Pirose	4,7 \pm 5,5	1,8 \pm 3,2	0,05*
Regurgitação	7,8 \pm 5,7	3,8 \pm 5,2	0,02*
Dispepsia	5,3 \pm 5,2	2,9 \pm 4,2	0,052

Média \pm DP, Teste de Mann Whitney.

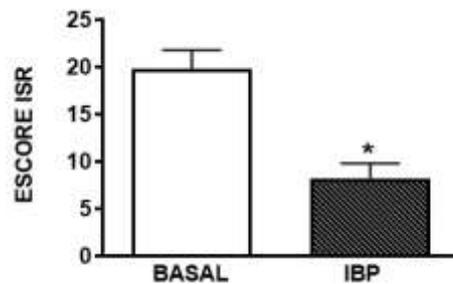
* Significância estatística $p \leq 0,05$.

Fonte: Próprio autor.

4.3.2 Índice de sintomas de refluxo (ISR) pós-tratamento

A figura 11 demonstra que houve queda significativa do ISR pós-tratamento, com o uso de IBP (pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas), em pacientes disfônicos diagnosticados com DRFL, apresentando média de ISR de 8,23, quando comparado com a média basal de 19,81 ($p < 0,0001$) (Figura 11).

Figura 11 – Tratamento com IBP melhora Índice de Sintomas de Refluxo (ISR) em pacientes disfônicos com DRFL



Os resultados representam a média \pm EPM.

* Significância estatística – $p < 0,0001$, Teste de Mann Whitney.

Fonte: Próprio autor.

Quando analisados os sintomas de refluxo faringolaríngeo através do ISR, disfonia ($p < 0,001$), pigarro ($p = 0,04$), globus faríngeo ($p = 0,01$) e tosse irritante ($p = 0,03$) reduziram significativamente após o tratamento com IBP (Tabela 6).

Tabela 6 – Efeito do tratamento com IBP sobre os sintomas de refluxo faringolaríngeo aferidos pelo Índice de Sintomas de Refluxo (ISR)

VARIÁVEL	BASAL	IBP	P
Disfonia	3,7 \pm 1,3	1,1 \pm 1,5	<0,001*
Pigarro	2,8 \pm 1,9	1,7 \pm 1,9	0,04*
Tosse irritante	1,7 \pm 1,9	0,7 \pm 1,4	0,03*
Globus faríngeo	2,8 \pm 2,1	0,7 \pm 1,5	0,01*
Gotejamento posterior	2,4 \pm 2,1	1,3 \pm 1,3	0,07
Disfagia (líquidos ou sólidos)	1,2 \pm 2,0	0,5 \pm 1,0	0,17
Tosse ao comer ou deitar	1,5 \pm 2,0	0,6 \pm 1,2	0,13
Dificuldade de respirar ou engasgo	1,2 \pm 1,6	0,6 \pm 1,0	0,06

Média \pm DP, Teste de Mann Whitney.

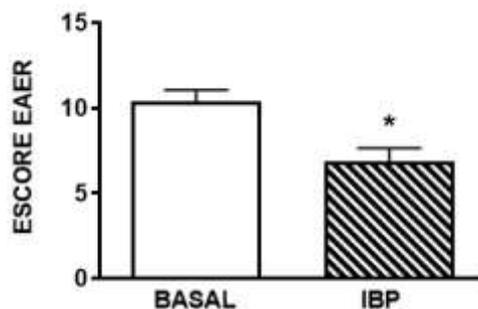
* Significância estatística $p \leq 0,05$.

Fonte: Próprio autor.

4.3.3 Escala de achados endolaringeos de refluxo (EAER) pós-tratamento

A figura 12 demonstra que houve queda significativa da EAER pós-tratamento com IBP (pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas), em pacientes disfônicos diagnosticados com DRFL, apresentando média de EAER de 6,85, quando comparado com a média basal de 10,38 ($p=0,0004$) (Figura 12).

Figura 12 – Tratamento com IBP melhora Escala de Achados Endolaringeos de Refluxo (EAER) em pacientes disfônicos com DRFL



Os resultados representam a média \pm EPM.

* Significância estatística $p=0,0004$, Teste de Mann Whitney.

Fonte: Próprio autor.

Em relação aos subitens da EAER, edema laríngeo difuso ($p = 0,01$), edema subglótico ($p=0,01$), obliteração de ventrículos ($p=0,05$) e edema de pregas vocais ($p=0,03$) foram os que apresentaram melhora significativa pós-tratamento (Tabela 7).

Tabela 7 – Efeito do tratamento com IBP sobre os achados laringoscópicos medidos pela Escala de Achados Endolaringeos de Refluxo (EAER)

VARIÁVEL	BASAL	IBP	P
Edema subglótico	1,2 \pm 1,0	0,3 \pm 0,7	0,01*
Obliteração de ventrículos	1,0 \pm 1,2	0,4 \pm 0,8	0,05*
Edema de pregas vocais	0,9 \pm 0,8	0,5 \pm 0,7	0,03*
Edema laríngeo difuso	1,3 \pm 0,8	0,8 \pm 0,7	0,01*
Hipertrofia interarritenoidea	1,9 \pm 0,6	1,7 \pm 0,6	0,13
Eritema/hiperemia	3,1 \pm 1,0	2,5 \pm 1,3	0,07
Granuloma	0,1 \pm 0,4	0,0 \pm 0,0	1,00
Muco endolaringeo espesso	1,0 \pm 1,0	0,8 \pm 1,0	0,27

Média \pm DP, Teste de Mann Whitney.

* Significância estatística $p \leq 0,05$.

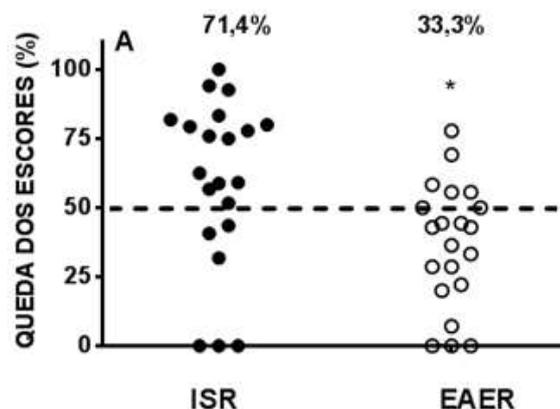
Fonte: Próprio autor.

4.4 Resposta dos escores pós-tratamento: queda em 50%

Considerou-se como resposta ao tratamento a queda de 50% do valor basal dos questionários ISR (resposta clínica) e/ou EAER (resposta laringoscópica). Ao se avaliar a queda dos escores pós-tratamento, nota-se que 71,4% dos pacientes apresentaram queda maior que 50% do ISR, enquanto apenas 33,3% sofreram queda semelhante na EAER (Figura 13 – Painel A).

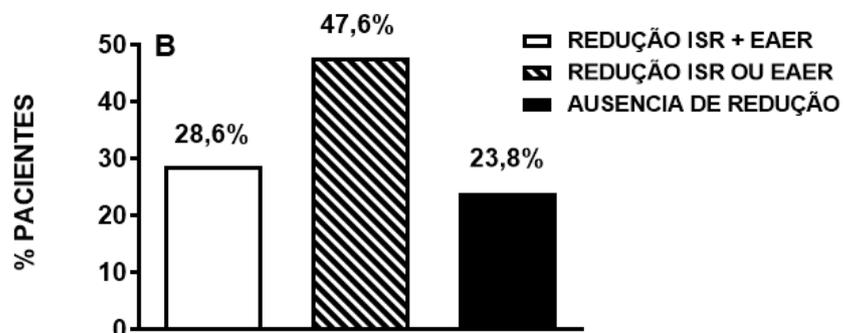
Do grupo, 28,6% melhoraram em ambos os escores, 47,6% reduziram apenas um (ou ISR ou EAER), enquanto 23,8% não apresentaram redução em nenhum dos escores (Figura 13 – Painel B).

Figura 13 - Resposta clínica (ISR) e laringoscópica (EAER) ao tratamento com IBP.



Painel A demonstra os dados individuais da porcentagem de redução após tratamento, sendo a linha tracejada a marca de 50% de redução.

* Significância estatística ($p < 0,0192$) – Teste de Wilcoxon



Painel B mostra a porcentagem de pacientes que alcançaram a redução de 50% pelos escores avaliados.

Fonte: Próprio autor.

4.4.1 Resposta clínica ao IBP

Resposta clínica ao tratamento com IBP (pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas) foi considerada como queda de pelo menos 50% do valor basal de ISR. Os pacientes foram divididos em dois grupos: com e sem resposta clínica. Foram analisados os dados pré-tratamento de RDQ, ISR e EAER de cada grupo, com o objetivo de identificar alterações em cada escore ou seus subitens capazes de prever resposta clínica ao tratamento com IBP. Não houve associação da resposta clínica com nenhum dos escores pré-tratamento ou com seus subitens (Tabela 8).

Tabela 8 - Sintomas clínicos e achados laringoscópicos antes do tratamento com IBP, em comparação dos grupos com e sem resposta clínica

ANTES DO TRATAMENTO	RESPOSTA CLÍNICA		
	SIM (15)	NÃO (6)	P
RDQ	15,7 ± 15,4	22,7 ± 8,6	0,07
Pirose	4,0 ± 5,9	6,3 ± 4,5	0,12
Regurgitação	6,9 ± 6,4	10,0 ± 2,7	0,12
ISR	20,3 ± 10,0	18,7 ± 6,8	0,33
Disfonia	3,9 ± 1,2	3,2 ± 1,6	0,19
Pigarro	2,8 ± 1,9	2,7 ± 2,1	0,47
Gotejamento posterior	2,5 ± 2,3	2,0 ± 1,9	0,33
Disfagia (líquidos ou sólidos)	1,1 ± 1,9	1,5 ± 2,4	0,46
Tosse ao comer ou deitar	1,9 ± 2,2	0,3 ± 0,8	0,07
Dificuldade de respirar ou engasgo	1,3 ± 1,8	1,0 ± 1,1	0,47
Tosse irritante	1,9 ± 2,0	1,2 ± 1,6	0,23
Globus faríngeo	2,4 ± 2,1	3,8 ± 2,0	0,06
EAER	10,7 ± 3,3	9,5 ± 2,4	0,21
Edema laríngeo difuso	1,5 ± 0,7	1,0 ± 0,9	0,12
Edema subglótico	1,1 ± 1,0	1,7 ± 0,8	0,11
Obliteração de ventrículos	1,2 ± 1,3	0,3 ± 0,8	0,07
Eritema/hiperemia	3,2 ± 1,0	2,7 ± 1,0	0,15
Edema de pregas vocais	1,0 ± 0,8	0,7 ± 0,8	0,19
Hipertrofia interaritenóidea	1,9 ± 0,6	1,8 ± 0,4	0,37
Muco endolaríngeo espesso	0,8 ± 1,0	1,3 ± 1,0	0,15

Média ± DP, Teste de Mann Whitney.

Resposta clínica IBP = Redução de pelo menos 50% do ISR após tratamento.

Fonte: Próprio autor.

4.4.2 Resposta laringoscópica ao IBP

Resposta laringoscópica ao tratamento com IBP foi considerada como queda de pelo menos 50% do valor basal de EAER. Pacientes foram divididos em com e sem resposta laringoscópica. Objetivou-se identificar dados pré-tratamento dos escores ou subitens de RDQ, ISR e EAER de cada grupo que pudessem prever resposta laringoscópica. Os itens da EAER eritema/hiperemia e edema laríngeo difuso pré-tratamento apresentaram pontuações maiores no grupo que respondeu ao tratamento com IBP, em comparação com o grupo que não respondeu (Tabela 9).

Tabela 9 – Sintomas clínicos e achados laringoscópicos antes do tratamento com IBP, em comparação dos grupos com e sem resposta laringoscópica

ANTES DO TRATAMENTO	RESPOSTA LARINGOSCÓPICA		
	SIM (7)	NÃO (14)	P
RDQ	20,9 ± 12,1	16,1 ± 15,0	0,14
Pirose	5,6 ± 5,8	4,2 ± 5,5	0,29
Regurgitação	8,6 ± 6,7	7,4 ± 5,3	0,31
ISR	23,1 ± 5,8	18,1 ± 10,0	0,16
Disfonia	3,9 ± 1,1	3,6 ± 1,5	0,41
Pigarro	3,6 ± 1,1	2,4 ± 2,1	0,13
Gotejamento posterior	2,3 ± 2,2	2,4 ± 2,2	0,37
Disfagia (líquidos ou sólidos)	1,1 ± 1,9	1,3 ± 2,1	0,38
Tosse ao comer ou deitar	1,7 ± 2,2	1,4 ± 2,0	0,38
Dificuldade de respirar ou engasgo	2,1 ± 2,1	0,8 ± 1,1	0,06
Tosse irritante	2,0 ± 1,9	1,6 ± 2,0	0,28
Globus faríngeo	3,4 ± 1,8	2,5 ± 2,3	0,27
EAER	10,6 ± 1,7	10,3 ± 3,6	0,18
Edema laríngeo difuso	1,7 ± 0,8	1,1 ± 0,8	0,04*
Eritema/hiperemia	3,7 ± 0,8	2,7 ± 1,0	0,02*
Edema subglótico	0,9 ± 1,0	1,4 ± 0,9	0,12
Obliteração de ventrículos	0,9 ± 1,0	1,0 ± 1,3	0,47
Edema de pregas vocais	0,6 ± 0,5	1,1 ± 0,8	0,09
Hipertrofia interaritenóidea	2,0 ± 0,6	1,8 ± 0,6	0,26
Muco endolaríngeo espesso	0,9 ± 1,1	1,0 ± 1,0	0,40

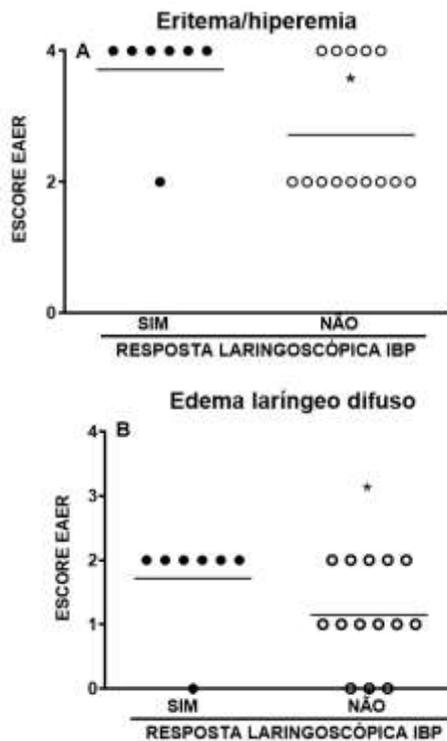
Média±DP, Teste de Mann Whitney; *Significância estatística – $p \leq 0,05$.

Resposta laringoscópica ao IBP = Redução de pelo menos 50% do EAER pós-tratamento.

Fonte: Próprio autor.

Nos painéis abaixo, mostram-se os resultados individuais dos itens eritema/hiperemia e edema laríngeo difuso anteriores ao tratamento, divididos pelos grupos com e sem resposta laringoscópica ao IBP (Figura 14). No painel A, observa-se que o grupo com resposta laringoscópica apresentou pontuações maiores de eritema/hiperemia pré-tratamento. No painel B, observa-se que o grupo com resposta laringoscópica apresentou pontuações maiores de edema laríngeo difuso pré-tratamento.

Figura 14 - Achados laringoscópicos antes do tratamento, comparando os grupos com e sem resposta laringoscópica ao IBP. Painel A - eritema/hiperemia e o painel B - edema laríngeo difuso.



Os resultados foram expressos em valores individuais. A linha horizontal representa a média.

* Significância estatística – Painel A – p=0,02, Painel B – p=0,04, Teste de Mann Whitney

Fonte: Próprio autor.

4.4.3 Resposta total ao IBP

Resposta total (clínica e laringoscópica) ao tratamento com IBP (pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas) foi considerada como queda de 50% do ISR e da EAER. Os pacientes foram divididos em dois grupos: com e sem resposta total. Foram analisados os dados pré-tratamento de RDQ, ISR e EAER de cada grupo, com o objetivo de identificar alterações nos escores ou subitens preditoras de resposta total. Item eritema/hiperemia, da EAER pré-tratamento, apresentou escores mais altos nos pacientes com resposta total (Tabela 10).

Tabela 10 – Sintomas clínicos e achados laringoscópicos antes do tratamento com IBP, em comparação dos grupos com e sem resposta total

ANTES DO TRATAMENTO	RESPOSTA TOTAL		
	SIM (6)	NÃO (15)	P
RDQ	18,8 ± 11,8	17,3 ± 15,1	0,29
Pirose	4,5 ± 5,5	4,7 ± 5,5	0,50
Regurgitação	8,5 ± 7,4	7,5 ± 5,2	0,31
ISR	24,5 ± 5,0	17,9 ± 9,7	0,08
Disfonia	4,0 ± 1,1	3,5 ± 1,4	0,30
Pigarro	3,8 ± 1,0	2,3 ± 2,1	0,08
Globus faríngeo	3,2 ± 1,8	2,7 ± 2,3	0,47
Gotejamento posterior	2,7 ± 2,2	2,3 ± 2,2	0,45
Disfagia (líquidos ou sólidos)	1,3 ± 2,0	1,2 ± 2,1	0,26
Tosse ao deitar	2,0 ± 2,3	1,3 ± 2,0	0,25
Dificuldade de respirar ou engasgo	2,3 ± 2,3	0,8 ± 1,1	0,07
Tosse irritante	2,3 ± 1,9	1,5 ± 1,9	0,14
EAER	10,7 ± 1,9	10,3 ± 3,5	0,21
Eritema/hiperemia	3,7 ± 0,8	2,8 ± 1,0	0,04*
Edema subglótico	0,7 ± 1,0	1,5 ± 0,9	0,53
Obliteração de ventrículos	1,0 ± 1,1	0,9 ± 1,3	0,41
Edema de pregas vocais	0,7 ± 0,5	1,0 ± 0,8	0,22
Edema laríngeo difuso	1,7 ± 0,8	1,2 ± 0,8	0,09
Hipertrofia interaritenóidea	2,0 ± 0,6	1,8 ± 0,6	0,29
Muco endolaríngeo espesso	1,0 ± 1,1	0,9 ± 1,0	0,46

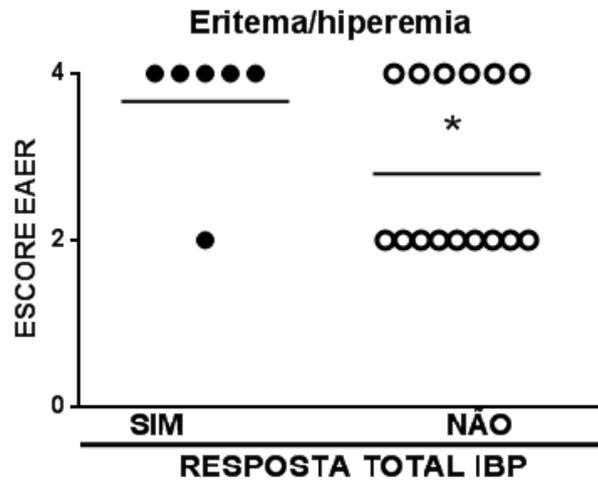
Média ± DP, Teste de Mann Whitney * Significância estatística – $p \leq 0,05$

Resposta total IBP = Redução de pelo menos 50% do ISR e da EAER após tratamento.

Fonte: Próprio autor.

A figura 15 mostra a comparação do item eritema/hiperemia pré-tratamento, entre os grupos com e sem resposta total ao tratamento com IBP, em que se observa pontuações mais altas do item no grupo com resposta total.

Figura 15 - Achados laringoscópicos de eritema/hiperemia antes do tratamento, comparando os grupos com e sem resposta total ao IBP



Os resultados foram expressos em valores individuais. A linha horizontal representa a média.

* Significância estatística – p=0,04, Teste de Mann Whitney

Fonte: Próprio autor.

5 DISCUSSÃO

Este ensaio clínico prospectivo intervencional não-controlado avaliou 21 pacientes com disfonia superior a três semanas e videolaringoscopia com EAER compatível com DRFL. Foi fornecido e prescrito tratamento com IBP, pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas, sendo identificada diferença estatística significativa dos escores de RDQ, ISR e EAER, pós-tratamento. Após o tratamento, 71,4% dos pacientes apresentaram resposta clínica, correspondendo a queda de 50% do escore ISR, quando comparado com o valor basal. Em relação a resposta laringoscópica, 33,3% dos pacientes apresentaram queda de 50% do escore EAER, quando comparado com o valor basal. Nenhum dos itens presentes nos escores clínicos (RDQ ou ISR), bem como no escore laringoscópico (EAER), de maneira isolada, foi capaz de prever resposta clínica positiva ao tratamento com IBP. Os achados eritema/hiperemia e edema laríngeo difuso, avaliados pelo EAER, apresentaram escores maiores no grupo que apresentou resposta laringoscópica ao tratamento, quando comparado com o grupo que não respondeu. Por outro lado, somente o item eritema/hiperemia apresentou escores maiores no grupo que respondeu completamente ao tratamento (clínica e laringoscópica), quando comparado aos que não responderam completamente.

Considerando a amostra inicial de 56 pacientes com disfonia crônica, 34 pacientes preencheram critérios laringoscópicos de DRFL. Houve, portanto, 60% de prevalência de DRFL no grupo de pacientes disfônicos. Este resultado está de acordo com a literatura, uma vez que trabalhos demonstram que a DRFL acomete 55% dos pacientes com disfonia (LECHIEN *et al.*, 2016). Houve predomínio de pacientes do sexo feminino, representando 66,6% da amostra total. Essa porcentagem está de acordo com a literatura. Segundo um estudo brasileiro com 126 pacientes, 69% dos pacientes com DRFL eram do sexo feminino (NUNES *et al.*, 2016). Tal achado sugere maior susceptibilidade da mucosa faringolaríngea do sexo feminino à injúria provocada pelo refluxato. Dados mais recentes vão além, sugerindo especificamente que mulheres são mais susceptíveis a desenvolver disfonia relacionada a refluxo, devido a aspectos anatômicos, histológicos e funcionais (LEICHEN *et al.*, 2018).

No presente estudo, apenas 5 pacientes apresentaram esofagite na EDA, o que corresponde a uma prevalência de 23,8%. Isso reforça que a EDA é pouco sensível no diagnóstico de DRFL, uma vez que a maior parte dos pacientes não irá apresentar

alterações de mucosa detectáveis na EDA (ALMEIDA *et al.*, 2013). Na avaliação basal dos sintomas típicos de DRGE, 52,4% dos pacientes do estudo apresentaram queixas de pirose, 76,2% de regurgitação e 61,9% de dispepsia. Houve uma alta prevalência de sintomas de DRGE nos pacientes com disfonia e DRFL. De acordo com a literatura, pirose e regurgitação, apesar de característicos de DRGE, não estão presentes na maioria dos pacientes com DRFL. Identificou-se, portanto, uma prevalência alta, em relação ao que é encontrado na literatura, uma vez que se descreve que apenas 25-50% dos pacientes com DRFL também possuem sintomas de refluxo gastroesofágico (BELAFSKY *et al.*, 2002; LECHIEN *et al.*, 2019). Uma possível explicação para esta diferença pode ser secundária aos pacientes terem sido selecionados em um hospital terciário, com pacientes de maior complexidade de doenças associadas.

Os sintomas de refluxo faringolaríngeo foram avaliados através do ISR (BELAFSKY *et al.*, 2002). Disfonia esteve presente em todos os pacientes, por ser o sintoma necessário para inclusão no estudo. Koufman, em 1991, citou uma prevalência de 70% de disfonia em pacientes com DRFL. Contudo, revisão sistemática mais recente, com 1483 pacientes, estimou que esta acomete de 65-95% dos pacientes (KOUFMAN, 1991; LECHIEN *et al.*, 2016; SALITURE, 2015). Especificamente, quando avaliada disfonia com duração superior a três meses, a DRFL é a principal causa, acometendo de 55-79% dos pacientes (LECHIEN *et al.*, 2016). Há divergências na literatura quanto ao sintoma mais prevalente em DRFL, havendo uma maior citação do globus faríngeo (LECHIEN *et al.*, 2019; NUNES *et al.*, 2016). Estudo com 240 pacientes com sintomas de DRFL, realizado na Índia, incluiu pacientes com ISR maior que 13 e EAER maior que 7, e os sintomas iniciais mais prevalentes foram pigarro (71%) e globus (55%). Disfonia teve uma prevalência de 40% (BHARGAVA *et al.*, 2018). No presente estudo, a disfonia, por ser necessária para inclusão, esteve presente em 100% dos pacientes, e foi identificada prevalência de 81% de pigarro e 71,4% de globus faríngeo. Até o momento, não temos explicação para estas diferenças de apresentação de sintomas da DRFL da casuística do estudo em comparação com a literatura mundial. Será necessário aumentar o número de participantes para avaliar se estas diferenças vão persistir ou não. Uma importante crítica ao ISR é a ausência do sintoma dor de garganta, que acomete até 40% dos pacientes com DRFL, além da sobreposição do sintoma tosse, que é avaliado em dois quesitos (ZUCASTO *et al.*, 2012).

Em relação aos achados endolaríngeos de refluxo, sabe-se que, quando EAER for maior ou igual a 7, há sensibilidade de 95% para diagnóstico de DRFL (BELAFSKY *et al.*, 2001). No presente estudo, os achados de maior prevalência foram: eritema/hiperemia (100%), hipertrofia da região interaritenóidea (92,5%) e edema laríngeo difuso (80,1%). No estudo realizado por Belafsky *et al.*, para validação do RFS (sigla em inglês da EAER), são feitas algumas considerações sobre os achados endolaríngeos. O mais prevalente foi a hipertrofia da região interaritenóidea, acometendo 85% dos pacientes no exame pré-tratamento. É conferida uma gradação de 1 a 4 para esse item, de acordo com a intensidade (BELAFSKY *et al.*, 2002). Nos dados coletados neste estudo, hipertrofia da região interaritenóidea acometeu 92,5% do grupo. Obliteração ventricular também teve destaque no estudo de Belafsky *et al.*, presente em 80% dos pacientes, podendo ser parcial ou total. Essa alteração decorre do edema de pregas vocais que dificulta a visualização das bandas ventriculares (BELAFSKY *et al.*, 2002). No presente estudo, a prevalência de obliteração ventricular foi menor, acometendo 42,9% dos pacientes.

A avaliação do item eritema/hiperemia laríngea é bastante sujeita à subjetividade, uma vez que sua gradação está diretamente relacionada à qualidade da imagem do exame, dependendo do aparelho utilizado, do monitor de vídeo e da qualidade da luz. Eritema/hiperemia pode acometer as aritenóides isoladamente, recebendo uma pontuação de 2, ou a laringe difusamente, conferindo 4 pontos (BELAFSKY *et al.*, 2002). No presente estudo, eritema/hiperemia esteve presente em 100% dos pacientes. O edema de pregas vocais pode ser considerado leve, moderado, grave e com degeneração polipoide, com pontuação progressiva de 1 a 4 (BELAFSKY *et al.*, 2002). Este é apontado como o principal fator a interferir nas vibrações das pregas vocais, levando à rouquidão, apesar de controvérsias recentes em que, casos leves e moderados de refluxo, não apresentam edema importante (LECHIEN *et al.*, 2016.) Em contrapartida, nesse estudo, em que disфонia era queixa comum a todos os pacientes, houve uma prevalência de 66,7% de edema de pregas vocais. O edema laríngeo difuso pode ser classificado como leve, moderado, severo e obstrutivo, com pontuação de 1 a 4. Nos presentes dados, 80,1% dos pacientes apresentaram tal alteração. O edema subglótico representa o edema que se estende da comissura anterior para a laringe posterior, também conhecido como pseudosulco vocal. É classificado como ausente ou presente, que confere soma de 2 pontos. A prevalência identificada dessa alteração neste estudo foi de 61,9%. É ainda registrada

a presença ou ausência de muco endolaríngeo espesso e de granuloma/tecido de granulação, cada um, quando presentes, somando 2 pontos (BELAFSKY *et al.*, 2002). Neste estudo, a prevalência de muco endolaríngeo espesso foi de 47,6% e de granuloma acometeu apenas 4,8%.

Revisão sistemática de 2019 menciona que as principais alterações laríngeas associadas a DRFL são hipertrofia de comissura posterior, que também pode ser descrita como hipertrofia da região interaritenóidea, hiperemia laríngea ou restrita às aritenóides e presença de muco endolaríngeo espesso (LECHIEN *et al.*, 2019). O estudo indiano mencionado anteriormente mostrou, em relação a EAER, que eritema/hiperemia foi o achado predominante (72%), seguido por hipertrofia de comissura posterior (62%) (BHARGAVA *et al.*, 2018). Portanto, os achados estão de acordo com a ordem identificada na literatura, exceto por muco endolaríngeo espesso cuja prevalência foi de 47,6%.

Um estudo brasileiro com 126 pacientes com sintomas de DRFL identificou como principais sintomas: tosse (40,4%), globus (21,4%) e disfonia (19,8%), com ISR variando de 13 a 42 (média \pm DP = 20,7 \pm 6,67), enquanto a EAER variou de 3 a 19 (média \pm DP = 9,53 \pm 2,64). Apenas 7 pacientes tiveram resultados discordantes dos escores, com ISR positivo (acima de 13) e EAER negativa (abaixo de 7). Foi identificada maior prevalência de DRFL em mulheres (69%) (NUNES *et al.*, 2016).

Apesar de uma EAER ter sensibilidade de 95% para DRFL, quando interpretado o contexto clínico, os achados endolaríngeos são de natureza inespecífica, com alterações como eritema laríngeo, hipertrofia interaritenóidea e edema difuso podendo ser identificadas em até 86% de indivíduos saudáveis (BELAFSKY *et al.*, 2001; HICKS *et al.*, 2003). Condições como infecções, abuso vocal, quadros alérgicos, tabagismo, etilismo e distúrbios psicológicos também podem levar ao surgimento de alterações laríngeas (SALITURE, 2015).

Após o tratamento com IBP, pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas, o RDQ sofreu queda significativa ($p=0,01$), com melhora de mais de 50% em relação ao valor basal, com destaque à queda dos itens de pirose e regurgitação, sintomas típicos de DRGE. Tal achado mostra a boa resposta da DRGE ao tratamento com pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas, com destaque à importância do refluxo ácido, e reitera que o teste terapêutico pode ser utilizado como ferramenta diagnóstica na DRGE (SHAW *et al.*, 2001). Este resultado deve ser avaliado levando em consideração a alta taxa de sintomas de refluxo (>80%) na

casuística deste estudo, o que difere de outros estudos na literatura, nos quais apenas 50% dos pacientes com DRFL também possuíam sintomas de DRGE (BELAFSKY *et al.*, 2002; LECHIEN *et al.*, 2019).

A abordagem terapêutica com IBP também teve impacto positivo neste estudo nos sintomas faringolaríngeos, que foram avaliados através do ISR (SALITURE, 2015). O ISR caiu de 19,81 para 8,23 pós-tratamento ($p < 0,0001$). Em um estudo realizado com 25 pacientes submetidos a tratamento com IBP por 6 meses, houve queda do ISR de 21,2 para 12,8 (BELAFSKY *et al.*, 2002). Comparando os dois estudos, ambos mostraram queda do escore para níveis considerados normais, abaixo de 13, contudo, nos dados deste trabalho, houve queda de mais de 50% em relação ao valor basal, o que denota uma melhora mais consistente.

A resposta dos sintomas faringolaríngeos ao tratamento com IBP é controversa, não há evidência clara se há melhor resposta que com o placebo, com uma falha estimada em 50% dos casos (FIGUEIREDO *et al.*, 2020; NIZAMA *et al.*, 2017). Revisão sistemática com 6457 pacientes encontrou uma resposta terapêutica variando de 18% a 87% (LEICHEN *et al.*, 2019). Contudo mostra-se como um teste terapêutico seguro, em um período de 2 a 3 meses (JOHNSTON *et al.*, 2013). Considerando que o IBP atua essencialmente no refluxo ácido, essa variabilidade de resposta sugere a importância dos outros componentes do refluxato na DRFL, com destaque ao refluxo não-ácido ou fracamente ácido.

Avaliando os subitens do ISR, disfonia ($p < 0,001$), pigarro ($p = 0,04$), globus faríngeo ($p = 0,01$) e tosse irritante ($p = 0,03$) apresentaram melhora significativa. Esses também foram os itens com maiores índices iniciais, compatível com a literatura vigente. Estudo prospectivo observacional, com 36 pacientes, avaliou a melhora vocal após tratamento com IBP, omeprazol 20mg, duas vezes ao dia, por oito semanas, identificando melhora da frequência e intensidade da disfonia, além de redução de desconforto no trato vocal (MOZZANICA *et al.*, 2018).

No que concerne aos achados endolaríngeos de refluxo, avaliados pela EAER, houve melhora significativa, após tratamento, com EAER caindo de 10,38 para 6,85 ($p = 0,0004$). As alterações de edema laríngeo difuso, edema subglótico, obliteração de ventrículos e edema de pregas vocais sofreram queda significativa. Interessante observar que as alterações de maior prevalência, eritema/hiperemia e hipertrofia da região interarritenoidea, sofreram queda, contudo sem significância estatística. De acordo com a literatura, os achados laringoscópicos, tais como muco espesso,

hipertrofia interarritenoidea, ulcerações de pregas vocais, hiperemia, edema e tecido de granulação, também melhoram após tratamento, contudo há divergências quanto ao tempo de melhora, quando comparado com a clínica (LECHIEN *et al.*, 2016).

Há diferentes definições de resposta terapêutica: em se tratando do ISR, pode-se considerar melhora de 50% no escore após tratamento ou queda de 5 a 10 pontos em relação ao inicial, com resultado final abaixo de 13. Para a EAER, pode configurar resposta uma melhora de 50% ou uma queda do escore para abaixo de 7 (LEICHEN *et al.*, 2018). Para efeitos desta análise, foi considerada resposta melhora de 50% dos escores em relação ao basal (LIEN *et al.*, 2015).

A resposta clínica, avaliada pelo ISR, foi maior que a resposta laringoscópica, mensurada pela EAER. Ao final das oito semanas de tratamento, 71,4% dos pacientes apresentaram queda superior a 50% do valor basal de ISR, enquanto apenas 33,3% obtiveram essa melhora na EAER. Analisando os dois escores em conjunto, 28,6% melhoraram ambos, 47,6% apresentaram melhora em apenas um dos escores e 23,8% não apresentaram melhora em nenhum.

Com esses dados, pode-se dizer que houve melhora clínica, sem semelhante melhora laringoscópica. Uma hipótese é que a melhora clínica anteceda a melhora laringoscópica, o que está de acordo com a literatura. Segundo Belafsky *et al.*, com oito semanas de tratamento, já se observa melhora clínica, contudo a melhora laringoscópica é posterior (BELAFSKY *et al.*, 2001). A realização de uma nova videolaringoscopia, com até 24 semanas de tratamento, poderia ser útil para esclarecer esse fato. Porém, é importante destacar que o objetivo do tratamento é essencialmente a melhora clínica, uma vez que os achados laringoscópicos são inespecíficos e podem perdurar. Uma revisão sistemática de 2019 analisou nove estudos, duas revisões sistemáticas e sete metanálises, com pacientes com DRFL, submetidos a tratamento com IBP por 4, 8 e 12 meses, utilizando omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol ou rabeprazol. Dos estudos inseridos na revisão sistemática, seis evidenciaram melhora clínica e laringoscópica da DRFL com uso de IBP, enquanto três demonstraram melhora de sintomas de DRFL, contudo sem melhora significativa dos achados de videolaringoscopia, avaliados pela EAER. Por outro lado, ao se avaliar apenas os estudos inseridos envolvendo grupo controle, esses não demonstraram superioridade do IBP sobre o placebo em relação a gravidade, frequência de sintomas e alterações laringoscópicas (SPANTIDEAS *et al.*, 2019). Metanálise chinesa que englobou oito estudos (ensaios clínicos

randomizados), com total de 370 pacientes, dos quais 210 fizeram uso de IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol, por oito a dezesseis semanas) e 160 foram alocados no grupo placebo, não identificou diferença estatística significativa em relação a melhora clínica (LIU *et al.*, 2016). Dessa forma, aventa-se ainda a hipótese de efeito placebo da medicação, uma vez que há divergência entre melhora clínica e dos achados laringoscópicos. Sabe-se que não há, até o momento, consenso na literatura quanto a superioridade do IBP em relação ao placebo, no tratamento da DRFL (JOHNSTON *et al.*, 2013; LECHIEN *et al.*, 2019). Importante referir que não foram relatados efeitos adversos que levassem à suspensão do tratamento com IBP durante a execução deste estudo.

Os resultados pré-tratamento dos questionários RDQ e ISR e do escore EAER não foram capazes de prever resposta clínica. Não houve diferença no valor total dos escores ou nos seus subitens antes do tratamento, quando comparados os grupos com e sem resposta clínica, pelo ISR. Por outro lado, usando o mesmo critério de análise para a resposta laringoscópica, ou seja, queda de 50% da EAER em relação ao basal, ao se comparar os escores pré-tratamento, dois itens da EAER mostraram diferença significativa: eritema/hiperemia ($p=0,02$) e edema laríngeo difuso ($p=0,05$), com maior valor basal inicial no grupo que apresentou resposta laringoscópica. Interessante notar que ambos os achados estiveram entre os mais prevalentes inicialmente, com eritema/hiperemia acometendo 100% dos pacientes e edema laríngeo difuso, 80,1%, contudo apenas edema laríngeo difuso sofreu queda significativa pós-tratamento. O item eritema/hiperemia pode receber pontuação 0, quando ausente; 2, quando restrito às aritenoides; e 4, quando difuso. Dos pacientes do grupo que apresentou resposta laringoscópica, 6 de 7 pacientes obtiveram pontuação 4 e 1 obteve pontuação 2, enquanto, no grupo não-respondedor, 9 dos 14 pacientes obtiveram pontuação 2 e 5, pontuação 4. Desta forma, o grupo com resposta laringoscópica teve predomínio de eritema/hiperemia laríngea difusos.

Considerando resposta total ao tratamento a melhora de 50% de ambos ISR e EAER, o grupo de respondedores foi formado por 6 pacientes. Em relação à avaliação pré-tratamento, o item eritema/hiperemia apresentou diferença estatística, com maior valor basal no grupo respondedor. Deste grupo, 5 pacientes apresentaram eritema/hiperemia laríngea difusa, enquanto 1 paciente apresentou eritema/hiperemia das aritenoides. O motivo pelo qual os respondedores tiveram escores de eritema/hiperemia maiores do que o grupo não-respondedor ainda não foi definido.

Uma possibilidade seria que os pacientes com maior atividade inflamatória teriam maior exposição a agentes gástricos lesivos e melhor resposta ao IBP, entretanto os dados presentes neste estudo não são capazes de confirmar ou refutar esta hipótese.

As controvérsias sobre a resposta terapêutica da DRFL ao IBP levantam alguns questionamentos. É importante dar destaque ao diagnóstico diferencial, uma vez que os sintomas de DRFL são inespecíficos. Observa-se frequentemente sobreposição de condições laringeas, como disfonia, paresia de prega vocal, tosse crônica, globus e laringoespasmos. Muitas vezes, o refluxo é considerado como causa subjacente em comum de tais afecções, e a DRFL se mostra como uma entidade multifatorial, com importante caráter funcional (SPANTIDEAS *et al.*, 2019). Contudo, recentemente, foi introduzido um conceito de neuropatia laringofaríngea crônica (NLC), para descrever os distúrbios com sintomas de irritação laríngea e faríngea (BENNINGER, CAMPAGNOLO, 2018). Tais sintomas têm bastante sobreposição com a DRFL, questionando-se inclusive se não haveria um processo fisiopatológico subjacente em comum, marcado pela disfunção do nervo vago. Hipotetiza-se se uma neuropatia crônica de hipersensibilidade vagal, através dos seus diversos ramos, desencadearia um cenário de hipersensibilidade do trato gastrointestinal e do trato respiratório superior (BENNINGER, CAMPAGNOLO, 2018). A NLC deve ser considerada como diferencial em sintomas inespecíficos, como irritação laríngea, irritação na garganta, disfonia, sensação de corpo estranho, estridor e tosse crônica. Dessa forma, a NLC estaria relacionada à síndrome da laringe irritável, constituindo diagnóstico de exclusão, sobretudo nos casos de tosse crônica. Além disso, a disfunção vagal também influencia na DRGE e na DRFL, por reduzir a motilidade esofágica e retardar o esvaziamento gástrico (BENNINGER, CAMPAGNOLO, 2018). É importante recordar esse conceito nos casos de falha terapêutica na DRGE e DRFL após uso de IBP. A abordagem medicamentosa é através de neuromodulação, com o uso de gabapentina ou antidepressivos tricíclicos, por atuarem na hipersensibilidade e sensibilização central (BENNINGER, CAMPAGNOLO, 2018). Interessante observar que, mesmo com os resultados controversos sobre a eficácia, estudo americano avaliou o desmame do IBP em pacientes com DRFL, identificando que 34% dos pacientes tiveram sintomas após a parada da medicação, dos quais 92% necessitaram retomar o uso. A obesidade foi correlacionada como preditor de insucesso do desmame. Dessa forma, sugere-se um desmame gradual, pelo risco de hipersecreção gástrica rebote (LIN *et al.*, 2017).

Uma das principais críticas ao modelo empregado neste estudo é a ausência de grupo controle. A implementação de um grupo controle poderia esclarecer questões relacionadas ao efeito placebo. Além disso, um número maior de pacientes inseridos no estudo poderia influenciar positivamente nos dados encontrados, no sentido de ratificar algumas tendências estatísticas de resposta que foram observadas e provavelmente não se consolidaram, devido ao número de pacientes. Um outro ponto que poderia acrescentar aos resultados seria a realização de uma videolaringoscopia com um período de tratamento mais longo, entre 12 a 24 semanas, uma vez que a literatura sugere uma melhora clínica com 08 semanas e uma resposta laringoscópica posterior.

Diante dos achados deste estudo, o tratamento com IBP, pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas, mostra impacto positivo na sintomatologia de pacientes disfônicos com DRFL. A realização de videolaringoscopia pode auxiliar na identificação de achados preditores de resposta laringoscópica e total ao tratamento. Novos estudos placebo controlados, com maior tempo de tratamento, são necessários para confirmar estes resultados.

6 CONCLUSÕES

- O trabalho demonstra uma redução dos escores de sintomas clínicos da DRGE (RDQ) e da DRFL (ISR) associado ao uso de IBP (pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas).

- O trabalho demonstra uma redução dos escores de achados laringoscópicos da DRFL (EAER) associado ao uso de IBP (pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas).

- Pontuações mais altas na EAER basal dos itens eritema/hiperemia e edema laríngeo difuso estiveram presentes nos pacientes com resposta laringoscópica pós-tratamento com IBP (pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas).

- Pontuações mais altas na EAER basal do item eritema/hiperemia estiveram presentes nos pacientes com resposta total (clínica e laringoscópica) ao tratamento com IBP (pantoprazol 40mg, duas vezes ao dia, por oito semanas).

REFERÊNCIAS

- ALAM K. H., VLASTARAKOS P.V. Diagnosis and management of laryngo-pharyngeal reflux. **Indian J Otolaryngol Head and Neck Surg**, New Delhi, v. 66, p. 227-231, 2014.
- ALMEIDA, A.G.P. *et al.* Translation and cultural adaptation of the Reflux Finding Score into Brazilian Portuguese. **Braz J Otorhinolaryngol**, São Paulo, v. 79, p. 47-53, 2013.
- BELAFSKY, P.C. *et al.* Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI). **J Voice**, Philadelphia, v. 16, p. 274-277. 2002.
- BELAFSKY P. C. *et al.* The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). **Laryngoscope**, Hoboken, v. 111, p. 1313-1317, 2001.
- BENNINGER M. S., CAMPAGNOLO A. Neuropatia laringofaríngea crônica do nervo vago. **Braz J Otorhinolaryngol**. São Paulo, v. 84(4), p. 401-403, 2018.
- BHARGAVA A. *et al.* Role of proton pump inhibitors in laryngopharyngeal reflux: clinical evaluation in a north indian population. **Indian J Otolaryngol Head Neck Surg**. DOI: 10.1007/s12070-018-1493-2. 2018.
- BRASIL O. O. C.; BARBOSA L. H. F.; RAMOS H. V. L. Semiologia laríngea: avaliação clínica da voz. *In*: PIGNATARI, Shirley; ANSELMO-LIMA, Wilma. **Tratado de otorrinolaringologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. cap. 102.
- BULMER, D. M. *et al.* Laryngeal mucosa: its susceptibility to damage by acid and pepsin. **Laryngoscope**, Hoboken, v.120, p. 777–782, 2010.
- CAMPAGNOLO, A.M. *et al.* Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. **Int Arch Otorhinolaryngol**, São Paulo, v.18, p.184-191, 2014.
- CHAPMAN D. B. *et al.* Adverse effects of long-term proton pump inhibitor use: a review for the otolaryngologist. **J Voice**. DOI: 10.1016/j.jvoice.2009.10.015. 2011.
- D'AVILA, Jefferson *et al.* Anatomia, histologia e embriologia da laringe. *In*: PIGNATARI, Shirley; ANSELMO-LIMA, Wilma. **Tratado de otorrinolaringologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. cap. 98.
- DULERY, C. *et al.* A study with pharyngeal and esophageal 24-hour pH–impedance monitoring in patients with laryngopharyngeal symptoms refractory to proton pump inhibitors. **Neurogastroenterol Motil**, v. p. 1-8, 2014.
- EHERER A. J. *et al.* Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled double blind crossover study. **Scan J Gastroenterol**. doi: 10.1080/00365520310001860. 2003.
- FIGUEIREDO A. A. *et al.* Laryngeal mucosa alterations in mice model of gastroesophageal reflux: effects of topical protection. **Laryngoscope**, Hoboken, doi: 10.1002/lary.28597, 2020.

FIGUEIREDO A. A. *et al.* Topical protection of mice laryngeal mucosa using the natural product cashew gum. **Laryngoscope**, Hoboken, v. 128 (5), p. 1157-1162, 2018.

GONÇALVES A. R. N. *et al.* Doença do refluxo gastroesofágico. **RMMG**. Belo Horizonte, v. 15 (3), p. 1-8, 2004.

HAYAT J.O. *et al.* Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-esophageal reflux disease. **Gut**, London, v. 64, p. 373-380, 2015

HICKS M. F. V *et al.* Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. **Clin Gastroenterol Hepatol**, Bethesda, v. 1, p. 333-344, 2003.

IMAMURA, R.; TSUJI D. H.; HACHIYA A. Fisiologia da laringe. *In*: PIGNATARI, Shirley; ANSELMO-LIMA, Wilma. **Tratado de otorrinolaringologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. cap. 99.

JOHNSTON N. *et al.* Laryngopharyngeal reflux and GERD. **Ann NY Acad Sci**, New York, p. 71-79, 2013.

KLOKKENBURG, J. J. C. *et al.* Bile acids identified in middle ear effusions of children with otitis media with effusion. **Laryngoscope**, Hoboken, v. 119, p. 396-400, 2009.

KORN, G. P.; HADDAD L.; CAPORRINO-NETO, J. Disfonia: classificação, diagnóstico e tratamento. *In*: PIGNATARI, Shirley; ANSELMO-LIMA, Wilma. **Tratado de otorrinolaringologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. cap. 117.

KOUFMAN J.A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-h pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. **Laryngoscope**, Hoboken, v. 101, p. 1–78, 1991.

KOUFMAN, J. A. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. **Ear Nose Throat J**, Dallas, v.81, p. 7-9, 2002.

LECHIEN J. R. *et al.* Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: state of art review. **Otolaryngol Head Neck Surg**, Alexandria, v. 160(5), p. 762-782, 2019.

LECHIEN, J. R. *et al.* Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: a multifactorial model of etiology and pathophysiology. **J Voice**, Philadelphia, v. 31, p. 733-752, 2017.

LEICHEN J. R. *et al.* Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018. **Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg**, Londres, v. 26(6), p. 392-402, 2018.

LECHIEN J. R., *et al.* Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review. **World J Clin Cases**, Pleasaton, v. 7(19), p. 2995-3011, 2019.

LECHIEN J. R. *et al.* Voice outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: a systematic review of 1483 patients. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, Berlin, v. 274(1), p. 1-23, 2016.

LIEN H. C. *et al.* Responder definition of a patient-reported outcome instrument for laryngopharyngeal reflux based on the US FDA guidance. **Value health**. dx.doi.org/10.1016/j.val.2015.01.001. 2015.

LIN R. J. *et al.* Weaning of proton pump inhibitors in patients with suspected laryngopharyngeal reflux disease. **Laryngoscope**. DOI: 10.1002/lary.26696. 2017.

LIU C. *et al.* Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. **Braz J Med Biol Res**. DOI: 10.1590/1414-431X20165149. 2016.

LUCIAN R. Repensando o uso da escala de Likert: tradição ou escolha técnica? **PMKT on-line**. São Paulo, v. 9(1), p.12-28, 2016.

MALDHURE, S. *et al.* Role of PH Monitoring in Laryngopharyngeal Reflux Patients with Voice Disorders. **Iran J of Otorhinolaryngol**, Mashhad v. 28, p. 377-383, 2016.

MOZZANICA F. *et al.* Vocal Tract Discomfort and Dysphonia in patients undergoing empiric therapeutic trial with proton pump inhibitor for suspected laryngopharyngeal reflux. **J voice**. DOI: 10.1016/j.jvoice.2018.11.002. 2018.

NENNSTIEL, S. *et al.* pH/multichannel impedance monitoring in patients with laryngopharyngeal reflux symptoms – prediction of therapy response in long-term follow-up. **Arab Journal of Gastroenterology**, München, v. 17, p. 113-116, 2016.

NIZAMA S. *et al.* Laryngopharyngeal reflux disease – LPRD. **Med Arch**, Bosnia. v. 71(3), p. 215-218, 2017.

NUNES, H. N. *et al.* Comparison between the Reflux Finding Score and the Reflux Symptom Index in the Practice of Otorhinolaryngology. **Int Arch Otorhinolaryngol**, Rio de Janeiro, v. 20, p. 218–221, 2016.

PARK, W. *et al.* Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. **Laryngoscope**, Hoboken, v. 115, p. 1230–1238, 2005.

SALITURE, T. B. S. **Tradução e adaptação cultural do Reflux Symptom Index para o português brasileiro e avaliação de suas propriedades psicométricas**. 2015. 97 p. Tese (Doutorado em pesquisa em cirurgia) – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2015.

SEREG-BAHAR, M. *et al.* Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux: a prospective comparative study. **Clin Otolaryngol**, Hoboken, v. 40, p. 234-239, 2015.

SHAW M. J. *et al.* Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. **Am J Gastroenterol**, Bethesda, v. 96, p. 52-57, 2001.

SHAW, M. *et al.* The Reflux Disease Questionnaire: a measure for assessment of treatment response in clinical trials. **Health and Quality of Life Outcomes**, Canada, v.3, p. 1-6, 2008.

SIFRIM, D. The role of salivary pepsin in the diagnosis of reflux. **Gastroenterol Hepatol**, New York, v. 11, p. 417-419, 2015.

SPANTIDEAS N. *et al.* Proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a systematic review. **J Voice**. Philadelphia. DOI: 10.1016/j.jvoice.2019.05.005. 2019.

WOOD, J.M. *et al.* Biomarkers and laryngopharyngeal reflux. **J Laryngol Otol**, Cambridge, v. 25, p. 1218–1224, 2011.

ZARZUR A. P. S. Controle neural da laringe. *In*: PIGNATARI, Shirley; ANSELMO-LIMA, Wilma. **Tratado de otorrinolaringologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. cap. 100.

ZUCASTO B., BEHLAU M. S. Índice de sintomas do refluxo faringo-laríngeo: relação com os principais sintomas de refluxo gastroesofágico, nível de uso de voz e triagem vocal. **Rev CEFAC**, São Paulo, v. 14(6), p. 1197-1203, 2012.

ANEXO – PARECER DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doença do Refluxo Faringo-Laríngeo: análise fisiopatológica, diagnóstica, histológica e terapêutica em pacientes com disfonia crônica

Pesquisador: ALINE ALMEIDA FIGUEIREDO BORSARO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 70300517.9.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.175.570

Continuação do Parecer: 2.175.570

Infraestrutura	DRFL_4_DRFL_lab_Armenio.pdf	06/06/2017 21:51:16	CLARA MOTA RANDAL POMPEU	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DRFL_1_DRFL_endoscopia_Miguel.pdf	06/06/2017 21:51:04	CLARA MOTA RANDAL POMPEU	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DRFL_2_DRFL_HUWC_Airtes.pdf	06/06/2017 21:50:53	CLARA MOTA RANDAL POMPEU	Aceito
Orçamento	DRFL_11_DRFL_orcamento.pdf	06/06/2017 21:50:01	CLARA MOTA RANDAL POMPEU	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 17 de Julho de 2017

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador)

APÊNDICE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DOENÇA DO REFLUXO FARINGO-LARÍNGEO: ANÁLISE FISIOPATOLÓGICA, DIAGNÓSTICA, HISTOLÓGICA E TERAPÊUTICA EM PACIENTES COM DISFONIA CRÔNICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Responsáveis: Aline Almeida Figueiredo Borsaro

Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza

André Alencar Araripe Nunes

Anna Caroline Rodrigues de Souza Matos

Clara Mota Randal Pompeu

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém não deve participar contra a sua vontade. Depois de ler as informações abaixo, ouça com atenção às explicações que lhe serão dadas e faça qualquer pergunta que desejar para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam devidamente esclarecidos.

O abaixo assinado _____, _____ anos, RG/CPF _____, prontuário _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto citado acima e está ciente que:

- 1- O objetivo da pesquisa é avaliar a prevalência de Doença do Refluxo Faringo-Laríngeo (DRFL) e Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) em pacientes com disfonia crônica. A fim de ser caracterizada a DRFL, será realizada videonasofaringoscopia flexível sob anestesia local, a qual se associa a um risco muito baixo de complicação tais como náuseas e vômitos, não trazendo desconforto adicional para você.
- 2- Você será convidado a responder dois questionários - Índice de Sintomas de Refluxo – ISR e questionário de DRGE (em inglês, *Reflux Disease Questionnaire* - RDQ). Estes questionários têm por objetivo avaliar a presença de sintomas gástricos (do estômago) e laríngeos. Você responderá a estes questionários sozinho, a duração é de aproximadamente 25 minutos, e os resultados serão apresentados para você durante a consulta. O benefício destes questionários será a possibilidade de diagnosticar outras doenças que podem, ao serem tratadas, representar uma melhora nos seus sintomas, além de indicar a necessidade de novos exames diagnósticos, sendo eles:

2.1 Endoscopia Digestiva Alta

Endoscopia Digestiva Alta (EDA) é um exame que permite ao médico visualizar diretamente ou na tela de vídeo o revestimento interno do esôfago, estômago e duodeno, bem como realizar intervenções diagnósticas e/ou terapêuticas simples. O exame será solicitado, caso haja suspeita clínica de DRGE. Utiliza-se sedação, buscando reduzir o desconforto associado a este exame. Serão realizadas, no mesmo procedimento, biopsias da mucosa laríngea e esofágica, que se associam a um risco muito baixo de complicação, como sangramento, não trazendo desconforto adicional para você. Caso haja sangramento, o mesmo costuma ser autolimitado, e você será assistido até que este seja resolvido.

2.2 PHmetria-Impedanciometria 24h Esofágica

A impedância intraluminal esofágica é um método diagnóstico que registra o fluxo retrógrado de conteúdo gástrico, independente de seu pH. Quando combinado com pHmetria (Impedância-pHmetria), permite detectar o Refluxo Gastro-Esofágico (RGE) ácido e "não-ácido". Portanto, permite definir se um sintoma é relacionado com refluxo ácido, relacionado com refluxo "não-ácido" ou não relacionado com refluxo. Além disso, a Impedância-pHmetria permite caracterizar o refluxo quanto à sua composição (líquido, gasoso ou líquido-gasoso) e identificar o nível de ascensão do refluxo no esôfago. O exame será solicitado, caso haja suspeita clínica de DRGE. Este provoca apenas leve desconforto na passagem da sonda e tem como benefício para você possibilitar quantificar o número e as características do seu refluxo.

- 3- Durante as 4 (quatro) semanas que antecedem os exames citados, o participante não pode fazer uso de medicações inibidoras de bomba de prótons, tais como omeprazol, pantoprazol, esomeprazol...
- 4- Tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isso venha a interferir no seu atendimento nesta instituição.
- 5- Não há despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa
- 6- Não será identificado, e será mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à sua privacidade. Além disso, as informações obtidas nessa pesquisa serão utilizadas apenas nesse estudo.
- 7- Tem permissão para procurar os médicos responsáveis a qualquer dia e hora pelo telefone (85) 33668616 ou no Ambulatório de Otorrinolaringologia, de segunda-feira a sexta-feira, de 8h às 15h, no Setor de Ambulatórios do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC.
- 8- Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br.
- 9- Os médicos responsáveis o manterão informado e prestarão qualquer tipo de esclarecimento quanto ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é

voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Fortaleza/CE, / /

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /