



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

ANNA CAROLINE RODRIGUES DE SOUZA MATOS

**IMPEDÂNCIO-PHMETRIA ESOFÁGICA E RESPOSTA AO INIBIDOR DE
BOMBA DE PRÓTONS NA DOENÇA DO REFLUXO FARINGOLARÍNGEO
COM DISFONIA CRÔNICA**

FORTALEZA

2020

ANNA CAROLINE RODRIGUES DE SOUZA MATOS

IMPEDÂNCIO-PHMETRIA ESOFÁGICA E RESPOSTA AO INIBIDOR DA
BOMBA DE PRÓTONS NA DOENÇA DO REFLUXO FARINGOLARÍNGEO COM
DISFONIA CRÔNICA

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)

M381i Matos, Anna Caroline Rodrigues de Souza.
IMPEDÂNCIO-PHMETRIA ESOFÁGICA E RESPOSTA AO INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS NA DOENÇA DO REFLUXO FARINGOLARÍNGEO COM DISFONIA CRÔNICA / Anna Caroline Rodrigues de Souza Matos. – 2020.
69 f. : il. color.

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

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

Coorientação: Prof. Dr. Aline Almeida Figueiredo Borsaro..

1. Refluxo laringofaríngeo, Disfonia, Impedância-pHmetria esofágica, Inibidor de bomba de próton. I. Título.

CDD 617

ANNA CAROLINE RODRIGUES DE SOUZA MATOS

IMPEDÂNCIO-PHMETRIA ESOFÁGICA E RESPOSTA AO INIBIDOR DA
BOMBA DE PRÓTONS NA DOENÇA DO REFLUXO FARINGOLARÍNGEO COM
DISFONIA CRÔNICA

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: 28/10/2020.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza
Universidade Federal do Ceará (UFC)

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

A Deus e à Nossa Senhora.

Aos meus pais José Edivan e Maria das Graças, meus espelhos de amor ao próximo.

Aos meus irmãos Edvan Junior, Mara Ruth, Thomaz Marciano e João Paulo por todos os exemplos e apoio.

A Robson Matos, meu esposo, por sonhar os meus sonhos.

A Robson Filho, meu filho, por me ensinar todos os dias o mais importante.

AGRADECIMENTOS

Ao coordenador do programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-cirúrgicas da UFC Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos pela maestria com a qual conduz o programa e coordena os pós-graduandos.

Ao Prof. PhD Daniel Sifrim por todas as discussões, contribuições e conhecimentos os quais foram imprescindíveis em todas as etapas do trabalho.

Ao orientador Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza, pela humildade com a qual compartilha seus profundos raciocínios e conhecimentos, nos ensinando a pensar. Agradeço ainda, a disponibilidade, paciência e todos os ensinamentos que ultrapassaram os limites da orientação.

À coorientadora Profa. Dra. Aline Almeida Figueiredo Borsaro, por me ajudar a crescer como pessoa, sendo exemplo incansável e genuíno na busca por se tornar um ser humano melhor. Obrigada pela confiança, dedicação, palavras sábias, conforto e ensinamentos que foram e são essenciais na minha trajetória.

À minha querida amiga Clara Mota Randal, pela amizade que foi o meu alicerce e me deu coragem para enfrentar tantos desafios. Agradeço a Deus por ter me dado esse presente tão especial.

Ao prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza, pelo tempo a nós dedicado para compartilhar seus conhecimentos sobre impedância-pHmetria com tamanha paciência e leveza, como também, por toda disponibilidade ao longo de todo o desenvolvimento do trabalho.

Aos colegas Prof. Dr. Lucas Nicolau e Me. Thiago Menezes, do laboratório de estudos de fisio-farmacologia gastrointestinal, por todo o apoio e disponibilidade na execução dos experimentos e desenvolvimento do projeto.

Ao prof. Dr. Armênio Aguiar, por permitir a execução dos experimentos em seu laboratório contribuindo de forma essencial com o projeto.

À Magda e Luciene, secretárias do departamento de cirurgia, por serem sempre tão atenciosas e prestativas nos ajudando em todos os processos da pós-graduação.

À Nádia e todos os funcionários da endoscopia que sempre nos receberam tão bem e ajudaram na execução de etapa tão importante do trabalho.

À Fga. Dra. Tanila Aguiar, pela sua disponibilidade, atenção e generosidade em compartilhar seus conhecimentos os quais foram imprescindíveis para execução do trabalho.

Ao estatístico Antônio Brazil Viana Junior, pela presteza e disponibilidade em nos ajudar com as tão desafiadoras análises estatísticas.

Ao Prof. Dr. André Alencar, pelo enorme coração que nos ensina em cada gesto, seja com o paciente, seja com os colegas de trabalho ou amigos. Obrigada pela convivência e por todos os ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Marcos Rabelo, pelo exemplo de ética e comprometimento, como também pelo conhecimento transmitido com tanto esmero. As habilidades técnica e humana serão sempre inspiradoras.

À Profa. Dra. Viviane Carvalho, pelo cuidado, conselhos, ensinamentos e apoio que foram fundamentais em toda essa caminhada.

Aos demais *staffs* por todos os ensinamentos e convivência leve que permitiram que a nossa caminhada, apesar de árdua, fosse prazerosa.

À Gabriela Meirelles e Monique Barros, através das quais agradeço aos demais residentes pelo companheirismo e ajuda na residência médica que refletiram na execução do trabalho.

À Josélia Silva e Lindomar Belarmino, por se dedicarem com tanta responsabilidade ao nosso bem mais precioso e possibilitarem que eu cumprisse todos os meus deveres com a certeza de que ele estava recebendo os melhores cuidados.

RESUMO

A doença do refluxo faringolaríngeo (DRFL) é uma condição inflamatória do trato aerodigestivo decorrente dos efeitos diretos ou indiretos do refluxo do conteúdo gastroduodenal na laringe e faringe. Possui grande importância na prática clínica otorrinolaringológica e ocorre em 4 a 30% dos pacientes que procuram essa especialidade e, entre aqueles com queixa de disфонia, essa prevalência pode chegar a 55%. O diagnóstico da DRFL permanece um desafio. O objetivo deste trabalho foi avaliar a Impedância-pHmetria esofágica (imp-pH) em pacientes com disфонia crônica e doença do refluxo faringolaríngeo relacionando-a à resposta ao tratamento com inibidor de bomba de prótons (IBP). Foram avaliados 21 pacientes através do índice de sintomas de refluxo (ISR) e escala de achados endolaríngeos de refluxo (EAER) antes e após o tratamento com IBP (pantoprazol 40mg, 2 vezes ao dia) por 8 semanas. Realizaram imp-pH prévia ao tratamento, assim como endoscopia digestiva alta (EDA). Responderam ao tratamento pacientes que apresentaram queda no ISR ou EAER maior ou igual a 50% após as 8 semanas. As características clínicas e laringoscópicas encontradas foram compatíveis à literatura e um número maior de pacientes respondeu clinicamente ao tratamento quando comparada à resposta laringoscópica. A maioria dos pacientes apresentou tempo de exposição ácida (TEA) dentro da normalidade e observou-se correlação positiva entre o TEA e o número total de refluxos distal e de refluxos proximal e correlação negativa entre o TEA e a impedância basal (MBNI) distal. Avaliando-se a resposta ao tratamento em relação aos parâmetros da imp-Ph realizadas antes de o mesmo ser iniciado, observou-se que pacientes que responderam clinicamente apresentaram menor exposição ácida em ortostase e maior MBNI distal. Já os que obtiveram melhora laringoscópica, apresentaram maior número de refluxos não ácidos distais. Entretanto, nenhum desses parâmetros foi capaz de prever a resposta ao tratamento com IBP. Assim, conclui-se que o TEA se mostra coerente nas Imp-pH realizadas. Entretanto, não foi possível identificar fatores preditores de resposta ao tratamento com IBP na imp-pH. São necessários mais estudos com número maior de pacientes, grupo controle e placebo.

Palavras-chave: Refluxo laringofaríngeo. Disфонia. Impedância-pHmetria esofágica. Inibidor de bomba de próton

ABSTRACT

The laryngopharyngeal reflux disease (LPRD) is an inflammatory condition of the upper aerodigestive tract due to the direct or indirect effects of reflux of gastroduodenal content in the larynx and pharynx. It has great importance in otorhinolaryngological clinical practice and occurs in 4 to 30% patients who are treated by this specialty and, among those with complaints of dysphonia, this prevalence can reach 55%. The diagnosis of LPRD remains a challenge. The aim of this study was to evaluate the multichannel intraluminal impedance pH-monitoring (MII-pH) in patients with chronic dysphonia and LPRD related to the response to treatment proton pump inhibitor (PPI). A group of 21 patients was assessed using Reflux symptom index (RSI) and Reflux finding score (RFS) before and after treatment with PPI (pantoprazole 40mg, twice daily) for 8 weeks. They performed MII-pH prior to treatment as well as upper digestive endoscopy. Patients who had a drop in RSI or RFS greater than or equal to 50% responded to treatment. The clinical and laryngoscopic characteristics found were compatible with the literature and a greater number of patients responded clinically to the treatment when compared to the laryngoscopic response. Most patients had no acid exposure time (AET) within the normal range and a positive correlation was observed between AET and the total number of distal and proximal reflux and a negative correlation between AET and Mean nocturnal baseline impedance (MNBI). Evaluating the response to treatment in relation to the imp-Ph parameters performed before it started, it was observed that patients who responded clinically had less acid exposure in orthostasis and greater distal MNBI. Those who obtained laryngoscopic improvement, on the other hand, had a higher number of non-acid distal refluxes. However, none of these parameters was able to predict the response to treatment with PPI. Thus, it is concluded that the AET is consistent in the MII-pH performed. However, it was not possible to identify predictive factors for response to PPI treatment at MII-pH. Further studies are needed with a larger number of patients, control group and placebo.

Keywords: Laryngopharyngeal reflux. Dysphonia. Multichannel intraluminal impedance pH-monitoring. Proton pump inhibitor.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Número de publicações em DRFL nos últimos anos.....	15
Figura 2	- Imagem de videolaringoscopia: laringe normal com pregas vocais em adução.....	17
Figura 3	- Figura esquemática da histologia das pregas vocais	17
Figura 4	- Traçado esquemático de Imp-pH mostrando episódio de refluxo ácido	28
Figura 5	- Fluxograma mostrando o delineamento do estudo	35
Figura 6	- Imagens de videolaringoscopias mostrando achados característicos da DRFL.....	37
Figura 7	- Sonda de Imp-pH – desenho esquemático.....	38
Figura 8	- Traçado esquemático: refluxo ácido, fracamente ácido e não ácido	39
Figura 9	- Correlação positiva significativa entre exposição ácida distal e o número total de refluxos	46
Figura 10	- Correlação positiva significativa entre exposição ácida distal e o número total de refluxos proximais	46
Figura 11	- Correlação negativa significativa entre exposição ácida distal e a impedância basal distal	47
Figura 12	- Resposta ao tratamento com IBP: maior número de pacientes apresentou resposta clínica (ISR) quando comparada à resposta laringoscópica (EAER)	48
Figura 13	- Correlação não significativa entre a queda do índice de sintomas de refluxo (ISR) com a exposição ácida em ortostase (painel A) e a impedância basal distal (painel B)	50
Figura 14	- Correlação não significativa entre a queda da EAER e o número de refluxos não ácidos distal.....	52

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	- Índice de sintomas de refluxo (ISR).....	24
Quadro 2	- Escala de achados endolaríngicos de refluxo (EAER).....	25
Quadro 3	- Parâmetros que podem ser avaliados na impedâncio-pHmetria esofágica.....	27
Quadro 4	- Classificação de Los Angeles para esofagite.....	29
Tabela 1	- Dados demográficos.....	41
Tabela 2	- Frequência dos achados do índice de sintomas de refluxo	42
Tabela 3	- Frequência dos achados laringoscópicos medidos pela Escala de Achados Endolaríngicos de Refluxo	43
Tabela 4	- Achados da Impedâncio-Phmetria esofágica.....	45
Tabela 5	- Resposta clínica ao tratamento com IBP: diferença significativa entre os grupos em relação à exposição ácida em ortostase e MBNI distal	49
Tabela 6	- Resposta laringoscópica ao tratamento com IBP: diferença significativa entre os grupos em relação ao número de refluxos ácidos distais	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AET	<i>Acid exposure time</i>
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DP	Desvio Padrão
DRFL	Doença do Refluxo Faringolaríngeo
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EAER	Escala de Achados Endolaríngeos de Refluxo
EEI	Esfíncter Esofagiano Inferior
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
Imp-pH	Impedância-pHmetria esofágica
LEFFAG	Laboratório de estudos da fisio-farmacologia gastrintestinal
LP	Lâmina Própria
LPRD	<i>Laryngopharyngeal reflux disease</i>
MII-pH	<i>Multichannel intraluminal impedance pH-monitoring</i>
MBNI	Média Basal da Impedância Noturna
PPI	<i>Proton pump inhibitors</i>
RFS	<i>Reflux finding score</i>
RSI	<i>Reflux symptom index</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEA	Tempo de Exposição Ácida
UFC	Universidade Federal do Ceará

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Doença do Refluxo Faringolaríngeo: Conceito, epidemiologia e características clínicas	14
1.2 Caracterização clínica dos pacientes com DRFL	16
1.3 Laringe: Anatomia e Fisiologia	16
1.4 Fisiopatologia da DRFL	18
1.5 Disfonia e DRFL	19
1.6 Métodos diagnósticos	22
1.6.1 <i>Escala de achados Endolaríngeos de Refluxo (EAER) e Índice de Sintomas de Refluxo (ISR)</i>	22
1.6.1.1 Índice de Sintomas de Refluxo (ISR).....	22
1.6.1.2 <i>Escala de achados Endolaríngeos de Refluxo (EAER)</i>	24
1.6.2 <i>pHmetria de 24h e Impedância-pHmetria esofágica</i>	26
1.6.3 <i>pHmetria Orofaríngea</i>	28
1.6.4 <i>Endoscopia Digestiva Alta</i>	29
1.6.5 <i>Dosagem de Pepsina, Sais Biliares e Tripsina</i>	29
1.6.6 <i>Tratamento empírico com Inibidor de bombas de prótons</i>	30
1.7 Modalidades de tratamento	30
1.7.1 <i>Mudanças de hábito, estilo de vida e dieta</i>	30
1.7.2 <i>Tratamento com Inibidores de Bombas de Prótons</i>	30
2 OBJETIVOS	32
2.1 Objetivo Geral	32
2.2 Objetivos específicos	32
3 METODOLOGIA	33
3.1 Natureza do estudo e aspectos éticos	33
3.2 População do Estudo	33
3.3 Local de Realização do Estudo	34

3.4 Delineamento do Estudo	34
3.4.1 Avaliação clínica e laringoscópica	35
<i>3.4.1.1 Índice de Sintomas de Refluxo, Videonasolaringoscopia e Escala de Achados Endolaríngeos de Refluxo</i>	36
3.5 Impedância-pHmetria Esofágica	37
3.6 Endoscopia Digestiva Alta	40
3.7 Tratamento com Inibidor de Bomba de Prótons	40
3.8 Análise Estatística	40
4 RESULTADOS	41
4.1 Dados demográficos	41
4.2 Dados clínicos aferidos pelo Índice de Sintomas de Refluxo	42
4.3 Achados laringoscópicos medidos pela Escala de Achados Endolaríngeos de Refluxo	43
4.4 Achados da Impedância-pHmetria esofágica	44
<i>4.4.1 Correlação entre o tempo de exposição ácida e demais parâmetros da imp-pH</i>	45
4.5 Resposta ao Tratamento com inibidor de bomba de prótons	47
<i>4.5.1 Resposta ao tratamento com IBP relacionada aos escores do ISR e EAER</i> 47	
<i>4.5.2 Resposta clínica ao tratamento com IBP relacionada aos parâmetros da Imp-pH esofágica</i>	48
<i>4.5.3 Correlação entre a queda no ISR e exposição ácida em ortostase e impedância basal</i>	50
<i>4.5.4 Resposta laringoscópica ao tratamento com Inibidor de bomba de prótons relacionada aos parâmetros da Imp-pH</i>	51
<i>4.5.4 Correlação entre a queda na EAER e com o número de refluxos não ácidos distal</i>	52
5 DISCUSSÃO	53
6 CONCLUSÕES	61

REFERÊNCIAS.....	62
ANEXO – PARECER DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	65
APÊNDICE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	66

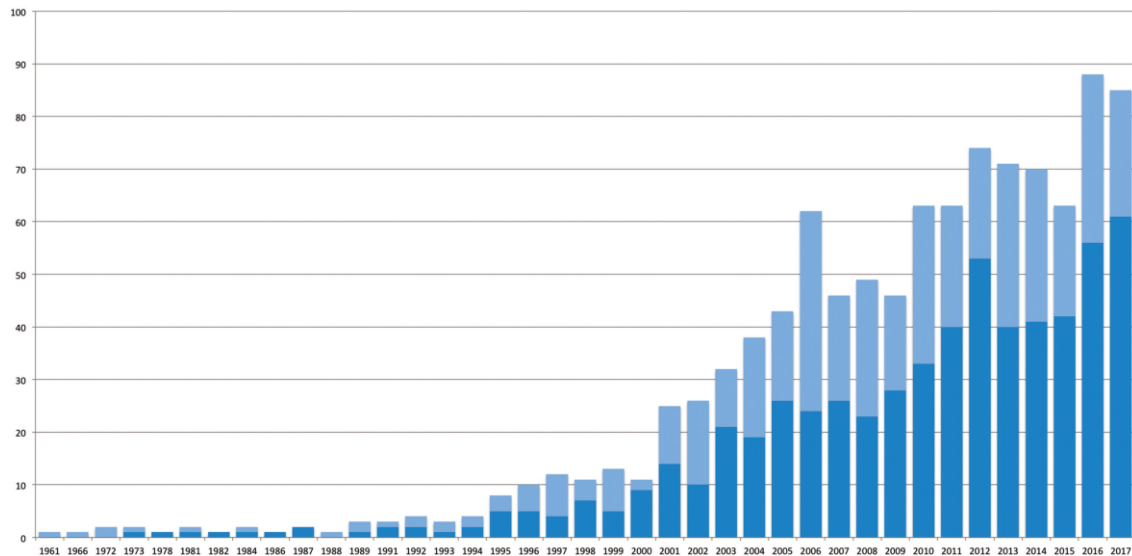
1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença do Refluxo Faringolaríngeo: Conceito, epidemiologia e características clínicas

A doença do refluxo faringolaríngeo (DRFL) é uma condição inflamatória do trato aerodigestivo decorrente dos efeitos diretos ou indiretos do refluxo do conteúdo gastroduodenal, o qual pode induzir modificações morfológicas nas mucosas faríngea e laríngea (LECHIEN *et al.*, 2019). O primeiro ocorre através do contato direto deste com a laringe e faringe e o último, devido à sinalização neurorreflexiva ou resposta compensatória do nervo vago (LECHIEN *et al.*, 2019). É considerada uma manifestação extraesofágica e atípica da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) que consiste no retorno do conteúdo gastroduodenal para o esôfago (DULERY *et al.*, 2016; CAMPAGNOLO *et al.*, 2014). A prevalência estimada de DRGE no Brasil encontra-se em torno de 12% (ALMEIDA *et al.*, 2013; NUNES *et al.*, 2016).

A DRFL foi descrita pela primeira vez em 1968 associada ao aparecimento de granulomas no processo vocal (KOUFMAN *et al.*, 2000). Possui grande importância na prática clínica otorrinolaringológica e ocorre em 4 a 30% dos pacientes que procuram essa especialidade e, entre aqueles com queixa de disfonia, essa prevalência pode chegar a 55% (LECHIEN *et al.*, 2017). Considerando a disfonia crônica, aquela com três semanas ou mais de duração, chega a ser responsável por 2/3 dos casos (MALDHURE *et al.*, 2016). A DRFL tem sido apontada ainda, como possível fator de risco para neoplasia laríngea, como também tem sido implicada na patogênese de outras doenças na laringe, faringe, orelha média e seios paranasais (BECKER *et al.*, 2012; BLUMER *et al.*, 2010). A importância desta doença é concordante com o crescente número de publicações acerca desse tema ao longo das últimas décadas (Figura 1).

Figura 1 - Número de publicações sobre DRFL nos últimos dos anos.



A barra azul escura indica os estudos clínicos; as barras azul claro e azul escuro mostram o total de publicações em cada ano.

Fonte: LECHIEN *et al.*, 2019

Diversos sintomas relevantes têm sido atribuídos à DRFL, tais como disfonia, pigarro, globus faríngeo, tosse crônica, gotejamento posterior, laringoespasma, halitose e disfagia (BELAFSKY *et al.*, 2002; BECKER *et al.*, 2012). Em contrapartida, a maioria dos pacientes com DRFL não apresenta pirose e regurgitação, sintomas esses, típicos de DRGE (BELAFSKY *et al.*, 2002).

Entre os principais sinais laringoscópicos associados à DRFL encontram-se a hipertrofia interarritenoidea, hiperemia e edema laríngeos difusos, edema subglótico, edema de pregas vocais e granuloma (BELAFSKY *et al.*, 2001). Apesar dos sinais e sintomas citados estarem presentes em pacientes com a DRFL, podem ser encontrados em outras condições como alergias, infecções, abuso vocal, tabagismo, inalação de irritante, uso abusivo de álcool, entre outras. (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2020).

1.2 Caracterização clínica dos pacientes com DRFL

Estudos mostram que a maioria dos pacientes com DRFL é do gênero feminino e com idade entre 40 e 50 anos (BELAFSKY *et al.*, 2001 e 2002; BORGES *et al.*, 2018; CUMPSTON *et al.*, 2016; CHEN *et al.*, 2019; DULERY *et al.*, 2016). Em revisão sistemática que incluiu estudos com mais de 100 pacientes com DRFL, Lechien *et al* (2019) mostraram que os sintomas mais comumente citados entre os pacientes foram globus faríngeo, pigarro e disfonia e os achados laringoscópicos mais frequentes foram a hipertrofia interaritenóidea, a hiperemia laríngea e edema hiperemia de aritenóides. A maioria dos pacientes com DRFL não apresenta sintomas típicos de DRGE e estima-se que em apenas 20% destes encontra-se esofagite à endoscopia digestiva alta (KOUFMAN *et al.*, 2001 e 2002; MORAES-FILHO *et al.*, 2010). Os pacientes com DRFL apresentam resposta variada ao tratamento com inibidor de bomba de prótons (IBP), tratamento esse, amplamente utilizado. Lechien *et al* (2019), em revisão da literatura mostraram que a resposta terapêutica variou entre 18% a 87% conforme IBP prescrito, dose, tempo e critério de resposta ao tratamento.

1.3 Laringe: Anatomia e Fisiologia

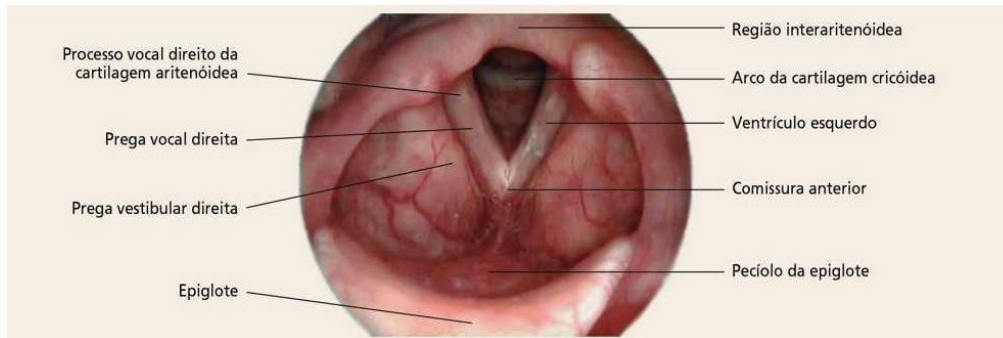
O mecanismo fisiopatológico da DRFL vem sendo estudado ao longo dos anos e diversos fatores atribuídos às alterações clínicas e laringoscópicas observadas nesta doença (LECHIEN *et al.*, 2019). Observam-se apresentações distintas entre a DRFL e a DRGE as quais são evidenciadas por sintomas diferentes, tempo mais prolongado de exposição ácida na DRGE e queixas comumente diurnas na DRFL e noturnas na DRGE (NUNES *et al.*, 2016; WOOD *et al.*, 2011).

A laringe constitui um arcabouço formado por 9 cartilagens, musculatura intrínseca e extrínseca cuja inervação é feita pelos nervos laringeo superior e inferior ou laringeo recorrente, ambos ramos do nervo vago (X par) (D'AVILA *et al.*, 2018). Na figura 2 observa-se uma imagem laringoscópica da laringe e suas principais estruturas: pregas vocais, pregas vestibulares, região interaritenóidea, ventrículos laríngeos, comissura anterior e parte da epiglote.

O epitélio laríngea é predominantemente respiratório – pseudoestratificado cilíndrico ciliado – com glândulas mucosas e serosas na submucosa (D'AVILA *et al.*,

2018). Na face lingual da epiglote e no bordo livre das pregas vocais, áreas de maior atrito, encontra-se epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado (D'AVILA *et al.*, 2018). As células epiteliais laríngeas são conectadas por complexos juncionais que conferem uma barreira resistente a traumas e irritações (LECHIEN *et al.*, 2017).

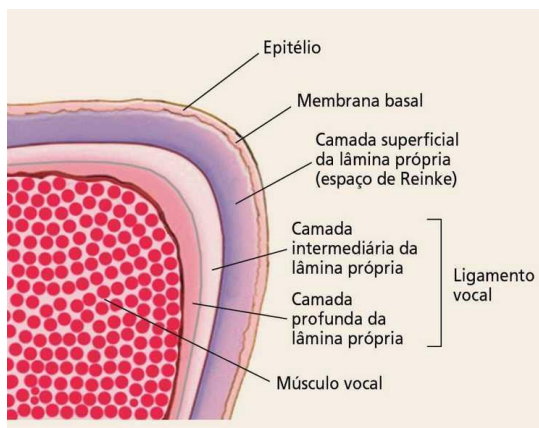
Figura 2: Imagem de videolaringoscopia: laringe normal com as pregas vocais em adução.



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

As pregas vocais humanas têm uma arquitetura única e altamente especializada (LECHIEN *et al.*, 2017). São formadas por cinco camadas, sendo a primeira delas o epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, seguido pela lâmina própria (LP) – camadas superficial (espaço de Reinke), intermediária e profunda formadas por tecido conjuntivo – e músculo vocal, que é o músculo tireoaritenóideo. (LECHIEN *et al.*, 2017). A figura 3 ilustra a organização histológica das pregas vocais.

Figura 3: Figura esquemática da histologia das pregas vocais.



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

1.4 Fisiopatologia da DRFL

O conteúdo gastroduodenal refluído, também chamado refluxato, é composto principalmente por ácido (HCl), pepsina, enzimas pancreáticas e sais biliares e apresenta pH em torno de 1,5 e 2,0 (WOOD *et al.*, 2011). O dano laríngeo decorrente do contato do refluxato pode ser devido à queda do pH, uma vez que o pH neutro da laringe apresenta uma diminuição brusca em contato com o conteúdo gastroduodenal (WOOD *et al.*, 2011). São necessários poucos episódios de refluxo na laringe – apenas 3 ou 4 ao dia – para causar dano tecidual quando comparados ao esôfago que pode apresentar até 50 eventos diários de refluxo e ser considerado fisiológico (NUNES *et al.*, 2016). Os episódios de refluxo ocorrem quando há prejuízo das barreiras de proteção fisiológicas – esfíncteres esofagianos superior e inferior, *clearance* esofágico por peristalse, saliva, gravidade, mucina e enzimas protetoras – as quais a laringe dispõe (WOOD *et al.*, 2011; LECHIEN *et al.*, 2017). Dentre as enzimas citadas, destaca-se a anidrase carbônica do tipo III responsável por aumentar a produção de bicarbonato pelo epitélio laríngeo quando este é exposto ao baixo pH do refluxato (LECHIEN *et al.*, 2017). Uma vez em contato com o epitélio laríngeo, o conteúdo gastroduodenal provoca lesão epitelial com disfunção ciliar e inflamação (WOOD *et al.*, 2011).

A pepsina foi detectada no epitélio laríngeo de pacientes com DRFL e vem sendo implicada como um dos principais agentes envolvido na fisiopatologia desta doença (BLUMER *et al.*, 2010). Essa enzima permanece estável em ampla faixa de pH, porém sua atividade ótima ocorre com pH em torno de 2,0 (WOOD *et al.*, 2011). Assim, a pepsina pode permanecer na laringe e provocar dano extracelular a cada novo episódio de refluxo ou ainda, pode ser armazenada e provocar injúrias intracelulares em organelas com baixo pH, como o complexo de Golgi (LECHIEN *et al.*, 2017). Foi observado ainda, uma relação inversamente proporcional entre a pepsina e anidrase carbônica tipo III, mostrando que a presença da pepsina diminui a quantidade dessa enzima com função protetora laríngea (LECHIEN *et al.*, 2017).

Os sais biliares também têm sido citados como possíveis agentes na fisiopatologia da DRFL, uma vez que foram encontrados na saliva de pacientes com sintomas de DRFL e na orelha média de crianças com otite média secretora (SEREG-BAHAR *et al.*, 2015; KLOKKENBURG *et al.*, 2009). Além disso, estudos

experimentais evidenciam que os sais biliares apresentam mecanismos que podem provocar danos laríngeos em ambientes ácidos (sais biliares conjugados) e com pH fracamente ácido ou não ácido (sais biliares não conjugados) (WOOD *et al.*, 2011). Importante lembrar que a pepsina e os sais biliares podem atuar em conjunto (LECHIEN *et al.*, 2017).

A definição mais atual para o refluxo faringolaríngeo considera ainda, como mecanismo fisiopatológico, a sinalização vagal neurorreflexiva e resposta vagal compensatória (LECHIEN *et al.*, 2019). A exposição de quimiorreceptores do esôfago distal ao refluxato pode causar aumento do tônus vagal com estimulação dos reflexos vagais provocando sintomas nas vias aéreas sem a necessidade de um contato direto deste conteúdo com a laringe e a faringe (AMARASIRI *et al.*, 2013). Essa seria então, a explicação para os efeitos indiretos do refluxato na faringe e laringe.

1.5 Disfonia e DRFL

O conceito de disfonia abrange qualquer dificuldade na emissão vocal que impeça a produção natural e harmoniosa da voz (KORN, HADDAD, CAPORRINO-NETO, 2018). É uma queixa comum entre a população geral e estima-se que até 1/3 dos indivíduos apresentará disfonia em algum momento da vida (STACHLER *et al.*, 2018). Compromete a qualidade de vida causando isolamento social, ansiedade, abstenção e perda de emprego (STACHLER *et al.*, 2018).

O diagnóstico da disfonia envolve anamnese, exame físico otorrinolaringológico, avaliação perceptiva auditiva da voz, além da nasofibrolaringoscopia e telelaringoscopia com estroboscopia (KORN, HADDAD, CAPRINO NETO, 2018). Para avaliação perceptiva auditiva da voz foram desenvolvidas algumas escalas e na prática clínica a escala RASATI é a mais utilizada. É uma mnemônica que compreende: R – rouquidão; A – aspereza; S – soprosidade; A – astenia; T – tensão; e I – instabilidade e gradua-se de 0 a 3 (0 – ausente; 1 – leve; 2 – moderado e 3 – intenso) (KORN, HADDAD, CAPRINO NETO, 2018).

Entre os pacientes com DRFL, a disфония é um dos sintomas mais relatados, chegando a ser citado por até 79% deles (LECHIEN *et al.*, 2016). Carroll (2019) cita que a disфония que piora no período matutino apresenta maior probabilidade de ser relacionada à DRFL. A DRFL é o fator etiológico em 91% dos indivíduos idosos e com disфония (LECHIEN *et al.*, 2016).

Kouffman *et al* (2000) foram pioneiros no estudo da prevalência da DRFL em pacientes com alterações vocais e a encontraram em 69% dos indivíduos avaliados. Alguns dados mostram que o fator etiológico maior para a disфония é a DRFL, pois, ela ocorre em 55-79% dos pacientes com disфония com mais de 3 meses de duração (LECHIEN *et al.*, 2017). Considerando sintomas e achados laringoscópicos sugestivos de DRFL e pacientes com disфония crônica, Maldhure *et al* (2016) encontraram uma prevalência de 47%. Nesse mesmo estudo o autor cita diversas prevalências de DRFL encontradas quando avaliados pacientes com distúrbios da voz mostrando que esta varia amplamente consonante às diferenças metodológicas e epidemiológicas presentes (MALDHURE *et al.*, 2016). A disфония relacionada à DRFL é, portanto, importante causa de comprometimento da qualidade de vida, uma vez que esses indivíduos apresentam prejuízo na sua capacidade de comunicação relacionada ao uso da voz (LECHIEN *et al.*, 2016).

A principal alteração laringoscópica relacionada ao longo dos anos com a presença de disфония na DRFL é o edema das pregas vocais, pois provoca alteração no seu modo de vibração (LECHIEN *et al.*, 2016 e 2017). Entretanto, outros mecanismos têm sido citados, pois o edema de pregas vocais pode estar ausente especialmente, quando doença é leve ou moderada (LECHIEN *et al.*, 2017). Os outros possíveis mecanismos citados que podem contribuir para as alterações vocais na DRFL são: diminuição da umidade na superfície das pregas vocais, queratose, diminuição da espessura do epitélio, lesões ulcerativas e alterações no espaço de Reinke (LECHIEN *et al.*, 2016).

O mecanismo preciso para desordem vocal na DRFL permanece desconhecido (LECHIEN *et al.*, 2017). A produção adequada da voz depende, dentre outros fatores, da formação da onda mucosa ao longo das pregas vocais e se dá graças à organização estrutural a qual permite uma variação gradativa da sua rigidez (IMAMURA, TSUJI, HACHIYA, 2018). A partir dessa arquitetura, foi desenvolvida a teoria de “corpo e cobertura”. Através dessa teoria, a camada superficial da lâmina própria (espaço de Reinke) corresponde à “cobertura” e o

músculo vocal, ao “corpo” (IMAMURA, TSUJI, HACHIYA, 2018). As camadas média e profunda da lâmina própria formam uma zona de transição. Durante a fonação a cobertura oscila sobre o corpo levando à formação de movimentos mucosondulatórios – teoria de “corpo e cobertura” – que podem ser vistos à laringoestroboscopia (IMAMURA, TSUJI, HACHIYA, 2018). Além disso, a presença do muco que recobre as pregas vocais com composição e viscosidade adequadas confere umidade e lubrificação que são essenciais à formação adequada da onda mucosa (IMAMURA, TSUJI, HACHIYA, 2018). Assim, fatores estressores que alteram essa organização estrutural e a presença e qualidade do muco afetam a formação da onda mucosa prejudicando a qualidade vocal (IMAMURA, TSUJI, HACHIYA, 2018).

Como citado anteriormente, a presença dos componentes do refluxato (pepsina e sais biliares) associados à queda no pH na laringe, provocam danos extra e intracelulares na mucosa. Esses danos ocorrem devido à ação direta desses componentes ou à depleção de fatores protetores (anidrase carbônica III e muco) (LECHIEN *et al.*, 2017). Foi demonstrado em estudos em animais e humanos que a injúria crônica que ocorre na DRFL especialmente devido à presença da pepsina, provoca diminuição desses fatores, como também atua negativamente em fatores angiogênicos e de reparo celular (LECHIEN *et al.*, 2017). As principais alterações histológicas encontradas em experimentos em modelos animais e biópsias humanas foram aumento do espaço intercelular e da proliferação linfocitária, diminuição da espessura do epitélio e alteração do muco (LECHIEN *et al.*, 2017).

A regulação negativa dos genes produtores de mucina pela pepsina aumenta a viscosidade do muco e desidrata as pregas vocais alterando a sua vibração, sobretudo no bordo livre, reduzindo a amplitude da onda mucosa (LECHIEN *et al.*, 2016 e LECHIEN *et al.*, 2017). A redução da hidratação pode estar relacionada ainda à diminuição da espessura do epitélio interferindo ainda mais na estabilidade da onda mucosa (LECHIEN *et al.*, 2016 e LECHIEN *et al.*, 2017). Somando-se a isso, a diminuição dos componentes protetores, provocada pelos componentes do refluxato, favorece a ocorrência de microtraumas os quais aumentam a incidência de lesões benignas, como sulcos e nódulos, por diminuição das moléculas de adesão celulares (LECHIEN *et al.*, 2016 e LECHIEN *et al.*, 2017).

Alguns estudos demonstraram ainda, a produção de proteínas inflamatórias que modificam a composição biomolecular e as propriedades biomecânicas da

superfície das pregas vocais (LECHIEN *et al.*, 2016 e LECHIEN *et al.*, 2017). Assim, diversos mecanismos macroscópicos e microscópicos decorrentes dos efeitos dos componentes de refluxato sobre a mucosa laríngea são citados para explicar a presença das alterações vocais na DRFL (LECHIEN *et al.*, 2016 e LECHIEN *et al.* 2017). Entretanto, não há ainda um modelo fisiopatológico totalmente estabelecido (LECHIEN *et al.*, 2016 e LECHIEN *et al.* 2017).

1.6 Métodos diagnósticos

1.6.1 Escala de achados Endolaringeos de Refluxo (EAER) e Índice de Sintomas de Refluxo (ISR)

Acompanhando o crescente número de estudos envolvendo a DRFL, diversos métodos diagnósticos têm sido desenvolvidos e avaliados. Existe uma ampla divergência entre os especialistas e a maioria dos otorrinolaringologistas utiliza os sintomas clínicos e os achados laringoscópicos para o diagnóstico da DRFL. Entretanto, esses achados e sintomas podem ser encontrados em diversas outras afecções (WOOD *et al.*, 2011; NUNES *et al.*, 2016; CAMPAGNOLO *et al.*, 2014). Com o objetivo de padronizar o diagnóstico da DRFL estudos de Belafsky *et al.* (2001 e 2002) desenvolveram um questionário com sintomas e uma escala de achados laringoscópicos frequentemente encontrados na DRFL.

1.6.1.1 Índice de Sintomas de Refluxo (ISR)

Belafsky *et al.* (2002) desenvolveram o *Reflux Symptom Index (RSI)*, um questionário autoaplicável com sintomas descritos na DRFL. É composto por 9 itens que podem ser selecionados e graduados de 0 a 5. O 0 significa que esse sintoma não causa problema ao paciente e 5, causa problema intenso (BELAFSKY *et al.*, 2002). Os sintomas presentes no *RSI* são disfonia, pigarro, globus faríngeo, gotejamento posterior, tosse irritante, tosse ao deitar, engasgos ou dificuldade de respirar, disfagia para sólidos ou líquidos e dispepsia. Pode variar de 0 a 45 e é

considerado indicativo de DRFL quando maior que 13 (BELAFSKY *et al.*, 2002). O *Reflux Symptom Index* foi traduzido e validado para o português brasileiro e recebeu o título de Índice de Sintomas de Refluxo (ISR) (Tabela 1) (SALITURE, 2015). Além de ser uma ferramenta utilizada para diagnóstico da DRFL, o ISR apresenta aplicabilidade para avaliar a resposta ao tratamento (BELAFSKY *et al.*, 2002).

Quandro 1 – Índice de Sintomas de Refluxo (ISR).

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

1.6.1.2 Escala de achados Endolaríngeos de Refluxo (EAER)

Com o objetivo de mitigar a subjetividade que envolve o diagnóstico e padronizar os achados laringoscópicos da DRFL, Belafsky *et al* (2001) desenvolveram o *Reflux Finding Score (RFS)*. Para sua validação, o estudo avaliou 40 pacientes com diagnóstico confirmado de DRFL por pHmetria e realizou videolaringoscopias prévias e após o tratamento (2, 4 e 6 meses) com inibidor de bomba de prótons (BELAFSKY *et al.*, 2001). Essa escala engloba 8 achados laringoscópicos considerados mais comuns em pacientes com sintomas de DRFL, os quais são identificados e graduados em intensidade os sinais de inflamação (BELAFSKY *et al.*, 2001). Os itens presentes são: edema subglótico, obliteração de

ventrículos, edema e hiperemia difuso ou de aritenoides, edema de pregas vocais, edema laríngeo difuso, hipertrofia da região interaritenóidea, granuloma/tecido de granulação e muco endolaríngeo espesso. Pode variar de 0 (sem anormalidades) a 26 (graduação mais severa) e é sugestiva de DRFL, com 95% de certeza, quando maior que 7 (BELAFSKY *et al.*, 2001). Além de ser uma ferramenta diagnóstica, pode ser utilizada para avaliar a resposta terapêutica, assim como o ISR (BELAFSKY *et al.*, 2001). Foi realizada sua tradução e adaptação cultural para o português brasileiro em 2013 por Almeida *et al.* (2013) com o título de Escala de Achados Endolaríngeos de Refluxo (EAER) (Quadro 2).

Quadro 2 – Escala de Achados Endolaríngeos de Refluxo (EAER).

Achado	GRADUAÇÃO
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: adaptada de Almeida *et al.*, 2013

1.6.2 pHmetria de 24h e Impedâncio-pHmetria esofágica

A primeira descrição de uso da pHmetria de 24h em pacientes otorrinolaringológicos com disfonia e sintomas orofaríngeos ocorreu em 1980. Na ocasião foi utilizada sonda com dois sensores de pH – um esofágico e um localizado na hipofaringe (KOUFMAN *et al.*, 2000). É um método aceito até os dias atuais para documentar o refluxo faringolaríngeo, porém, não há consenso sobre qual valor considerado anormal (LECHIEN *et al.*, 2019). Campagnolo *et al.* (2014) utilizaram como diagnóstico para DRFL tempo total de exposição ácida > 1% – tempo total em que o sensor proximal detecta pH < 4 durante ou imediatamente após ter sido captada exposição ácida distal – em pacientes sintomáticos. A monitorização com pHmetria proximal apresenta sensibilidade de apenas 40% e como descrito anteriormente, os sintomas extraesofágicos da doença do refluxo podem ser devidos ao refluxo gasoso e não ácido, eventos esses, não detectados à pHmetria de 24h (SHAY *et al.*, 2004; CAMPAGNOLO *et al.*, 2014).

A impedanciometria detecta episódios de refluxo através da mudança de impedância elétrica no segmento entre dois sensores do cateter quando líquido e/ou gás movem-se ao longo destes (FONTES; RODRIGUEZ, 2019). Quando a impedanciometria é associada à pHmetria, aumenta a sensibilidade para o diagnóstico de episódios de refluxo, uma vez que é capaz de detectar todos os tipos de refluxo (ácido, fracamente ácido e não ácido; líquido e gasoso) (SHAY *et al.*, 2004). À impedanciometria, episódio de refluxo consiste no movimento retrógrado do conteúdo gastroduodenal detectado nos canais mais distais da impedância (Z5 e Z6) em relação ao esfíncter esofágico inferior (EEI), com queda de pelo menos 50% na linha basal de medida da impedância (FONTES; RODRIGUEZ, 2019). É descrito como refluxo ácido quando associado a um pH < 4, fracamente ácido com pH ≥ 4 e < 7 e não ácido quando acompanhado de pH ≥ 7 (SHAY *et al.*, 2004). No quadro 3 estão descritos parâmetros que podem ser avaliados na impedâncio-pHmetria (Imp-pH) esofágica e em seguida, na figura 4 observa-se a representação de um traçado de episódio de refluxo ácido.

Quadro 3 – Parâmetros que podem ser avaliados na Impedância-pHmetria esofágica.

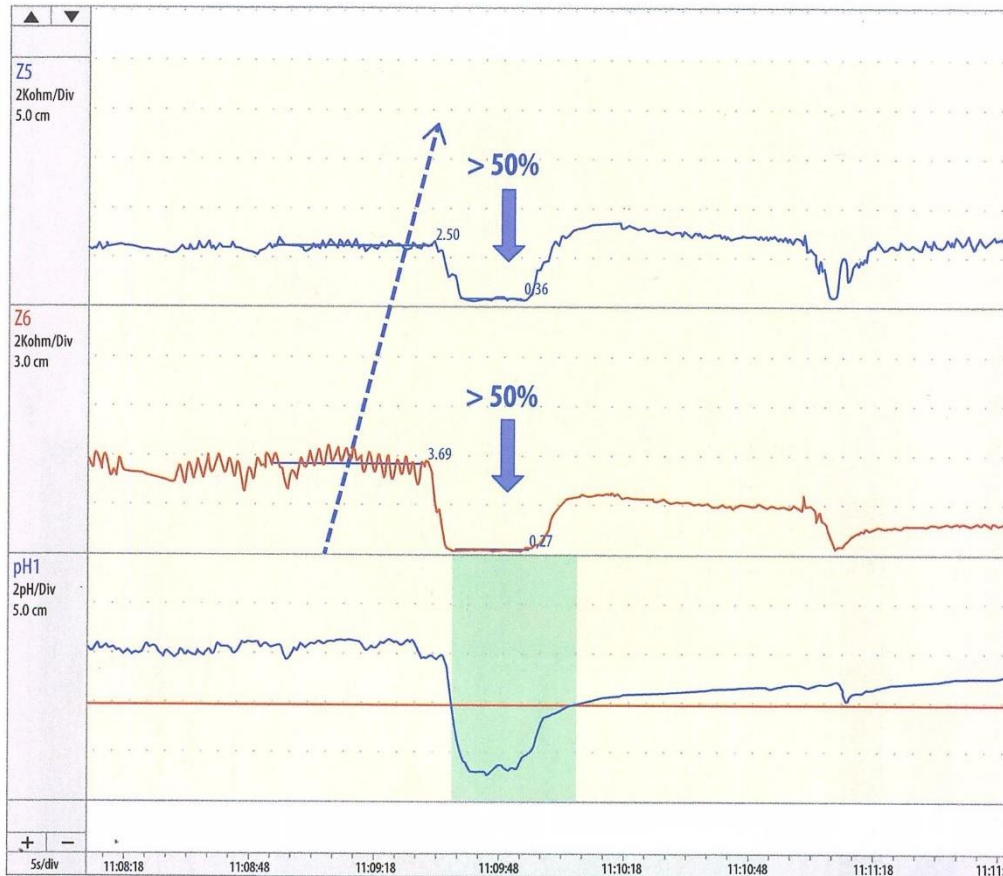
Parâmetro da pHmetria
Tempo Total de exposição ácida → Tempo total com pH < 4 medido em porcentagem
Parâmetros da Impedância
Número de refluxos → Total, ácidos, não ácidos e fracamente ácidos
Média basal noturna da impedância (MBNI)
Onda peristáltica induzida por deglutição pós-refluxo
Tempo total de exposição ao bolus (%) → Duração em que o bolus refluído permanece no esôfago
Número de rerrefluxos → Dois ou mais episódios de refluxo numa mesma queda de pH abaixo de 4
Número de refluxos gasosos
Relação temporal entre os episódios de refluxo e a ocorrência de sintomas

Fonte: Elaborado pelo autor

A imp-pH esofágica é utilizada para o diagnóstico de DRGE e, segundo o consenso de Lyon, configura-se exposição ácida esofágica patológica conclusiva quando o tempo de exposição ácida (TEA) > 6% associado ou não à esofagite de refluxo graus C e D de Los Angeles e esôfago de Barrett (GYAWALI *et al.*, 2018). TEA entre 4 e 6% e entre 40 e 80 episódios totais de refluxo associados a esofagites graus A e B de Los Angeles podem sugerir DRGE porém, não conclusiva (GYAWALI *et al.*, 2018). Entretanto, como citado anteriormente, ainda não há consenso sobre quais valores de parâmetros da imp-pH esofágica são considerados anormais para diagnóstico da DRFL (LECHIEN *et al.*, 2019).

Estudos têm sido implementados para definir e uniformizar esses parâmetros comparando-os com achados dos escores clínicos consagrados (EAER), como também para identificar se algum deles poderia predizer a resposta ao tratamento com inibidor de bomba de prótons (IBP) (LEE *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2020).

Figura 4 – Traçado esquemático de Imp-pH mostrando episódio de refluxo ácido



Observa-se a queda da impedância em mais de 50% nos segmentos proximais (Z5 e Z6) e queda no pH abaixo de 4 (linha reta vermelha). A seta tracejada indica o caráter retrógrado do movimento do refluxato.

Fonte: Fontes e Rodriguez, 2019

1.6.3 pHmetria Orofaríngea

Com a finalidade de suprir as limitações para avaliação da DRFL dadas pela pHmetria esofágica, foi desenvolvido um dispositivo para medida de pH com sensor localizado na hipofaringe (LECHIEN *et al.*, 2019). Entretanto, estudo comparando a medida através do sensor em hipofaringe com Imp-pH mostrou que apenas 11% dos pacientes com alteração no pH proximal, apresentaram alterações ácidas distais (BECKER *et al.*, 2012; LECHIEN *et al.*, 2019). Não há ainda consenso acerca do valor de exposição ácida proximal seria considerado patológico para DRFL (LECHIEN., *et al* 2019).

1.6.4 Endoscopia Digestiva Alta

Esofagite é uma das possíveis complicações decorrentes da DRGE, mas a maioria dos pacientes com sintomas supra-esofágicos não apresenta essa alteração (MORAES-FILHO *et al.*, 2010). Dessa forma, a endoscopia digestiva alta não constitui uma ferramenta sensível para o diagnóstico da DRFL (ALMEIDA *et al.*, 2013). É solicitada no contexto da DRGE, segundo consenso de Lyon, com ou sem sintomas extra-esofágicos, quando o paciente não responde ao tratamento empírico com IBP com o objetivo de detectar complicações como a esofagite ou outra alternativa diagnóstica (GYAWALI *et al.*, 2018). A principal classificação de Esofagite utilizada é a de Los Angeles (Quadro 4) (LUNDELL *et al.*, 1999).

Quadro 4 – Classificação de Los Angeles para esofagite

Classificação de Los Angeles para Esofagite	
A	Uma ou mais erosões menores do que 5 mm.
B	Uma ou mais erosões maiores do que 5 mm em sua maior extensão, não contínuas.
C	Erosões contínuas (ou convergentes) entre os ápices de pelo menos 2 pregas, envolvendo menos do que 75% do órgão.
D	Erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão.

Fonte: Elaborada pelo autor

1.6.5 Dosagem de Pepsina, Sais Biliares e Tripsina

A dosagem dos componentes do refluxato na saliva ou mucosa laríngea tem sido descrita como promissora para o diagnóstico da DRFL (LECHIEN *et al.*, 2019). Entretanto, não há valor padrão considerado anormal para nenhum deles, como também, não foi determinado qual o melhor local ou momento para coleta. Além disso, são necessários mais estudos para determinar o real impacto da tripsina e sais biliares na mucosa laríngea (LECHIEN *et al.*, 2019).

1.6.6 Tratamento empírico com Inibidor de bombas de prótons

Em virtude da ausência de padrão ouro para diagnóstico da DRFL, o tratamento empírico com IBP em dose dobrada tem sido uma modalidade diagnóstica bastante utilizada na prática clínica. A confirmação diagnóstica é dada através da melhora dos sintomas após 8 ou 12 semanas de tratamento (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014; WOOD *et al.*, 2011).

1.7 Modalidades de tratamento

1.7.1 Mudanças de hábito, estilo de vida e dieta

O tratamento da DRFL envolve mudanças de hábitos de vida e modificações na dieta associadas à terapia farmacológica. Em relação aos hábitos de vida, os principais a serem modificados são: sobrepeso e/ou obesidade, tabagismo, ingestão de álcool e evitar deitar-se após alimentação (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014). Restrições na dieta incluem diminuir o consumo de cafeína, vinho tinto, chocolate, bebidas gaseificadas, além de manter uma dieta alcalina e pobre em gordura. Estudos recentes demonstram os benefícios dessa modalidade de tratamento tanto nos pacientes refratários à terapia farmacológica, como foi observada uma melhor resposta quando essas medidas foram associadas aos IBP (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014; LECHIEN *et al.*, 2019).

1.7.2 Tratamento com Inibidores de Bombas de Prótons

Os IBPs constituem a classe de fármaco mais prescrita para o tratamento da DRFL. Seu mecanismo de ação envolve a supressão ácida através da atuação na inibição da bomba de H⁺K⁺. Em consequência disso os IBPs reduzem o dano à mucosa causado pela pepsina que, para sua ótima atividade, necessita de baixo pH. Os IBPs têm sido prescritos duas vezes ao dia – omeprazol 40mg ou IBP

equivalente – 30 ou 60 minutos antes do café da manhã e jantar por um período de 4 a 12 semanas (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014).

Existem resultados diferentes entre os trabalhos quanto à resposta ao tratamento com IBP observando-se uma porcentagem significativa de pacientes que não respondem à essa terapêutica (PARK *et al.*, 2005; CAMPAGNOLO *et al.*, 2014; DULERY *et al.*, 2016). Tais achados podem ser explicados pela falta de padronização nos estudos, como também pelo mecanismo de ação ser restrito ao refluxo ácido não atuando, portanto, sobre refluxo não ácido e a ação dos demais componentes do refluxato (PARK *et al.*, 2005; CAMPAGNOLO *et al.*, 2014; DULERY *et al.*, 2016).

A funduplicatura de Nissen ou laparoscópica é uma estratégia terapêutica utilizada na DRGE (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014). Entretanto, seus resultados são controversos quando avaliados em pacientes com sintomas de DRFL: quando comparados pacientes com sintomas de DRFL e DRGE com pacientes com apenas sintomas de DRGE, observa-se resultado semelhante. Entretanto, quando avaliados pacientes apenas com sintomas de DRFL os resultados não são satisfatórios (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014).

Diante de todas as lacunas ainda existentes acerca da fisiopatologia, métodos diagnósticos e tratamento da DRFL, tornam-se necessários estudos que investiguem esses aspectos sobretudo, no que diz respeito a ferramentas diagnósticas que possam prever a resposta ao tratamento identificando assim, um grupo de pacientes que poderiam ser beneficiado com o tratamento mais amplamente empregado na atualidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a Imp-pH esofágica em pacientes com disfonia crônica e doença do refluxo faringolaríngeo relacionando-a à resposta ao tratamento com com inibidor de bomba de prótons.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever os achados do ISR em pacientes com disfonia crônica e diagnóstico laringoscópico de DRFL, caracterizando-os clinicamente;
- Descrever os achados da EAER em pacientes com disfonia crônica e diagnóstico laringoscópico de DRFL, caracterizando-os de acordo com os achados laringoscópicos;
- Avaliar os parâmetros da Imp-pH esofágica em pacientes com disfonia crônica e diagnóstico laringoscópico de DRFL;
- Estudar a resposta ao tratamento com IBP em pacientes com disfonia crônica e diagnóstico laringoscópico de DRFL utilizando o ISR e EAER;
- Avaliar parâmetros da Imp-pH esofágica entre os grupos: respondedores e não respondedores ao tratamento;
- Identificar parâmetros da Imp-pH esofágica que possam predizer a resposta ao tratamento com IBP.

3 METODOLOGIA

3.1 Natureza do estudo e aspectos éticos

Foi realizado um ensaio clínico intervencional longitudinal prospectivo não controlado com pacientes do ambulatório do serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), em parceria com a unidade de Endoscopia do HUWC. O fluxo de pacientes seguiu o usual e os exames realizados faziam parte da propedêutica estabelecida para DRFL/DRGE.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará/UFC, conforme parecer anexo (número do parecer 2.175.570, CAAE 70300517.9.0000.5045) (ANEXO). Os pacientes receberam explicações a respeito do estudo e, ao concordarem em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE), seguindo Resolução nº. 196, de 10 de outubro de 1996. Foram excluídos do trabalho pacientes que não apresentaram desejo livre e espontâneo de participar da Pesquisa. Cada paciente recebeu uma cópia do TCLE.

3.2 População do Estudo

Foram selecionados, de maneira consecutiva, entre agosto de 2017 e dezembro de 2018 pacientes voluntários, adultos (entre 21 e 69 anos) de ambos os gêneros, provenientes do ambulatório de otorrinolaringologia do HUWC, com queixa de disfonia crônica (aquela presente há mais de 3 semanas) e com diagnóstico laringoscópico de DRFL.

Foram excluídos pacientes com diagnóstico de rinossinusite crônica e/ou rinite alérgica em vigência de sintomas; portadores de discrasias sanguíneas ou em uso de anticoagulantes; e aqueles com achados sugestivos ou diagnóstico de neoplasia do trato aerodigestivo. Para diagnóstico de rinossinusite crônica ou rinite alérgica foi utilizada a história clínica e achados à videonasolaringoscopia, assim como para os achados sugestivos de neoplasia do trato digestivo. Para discrasias

sanguíneas e uso de anticoagulantes, foram consideradas informações colhidas na história clínica.

3.3 Local de Realização do Estudo

O Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC) está localizado na capital do estado e constitui um serviço de nível terciário e de referência dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), abrangendo todo o estado do Ceará.

O presente estudo foi realizado e os pacientes selecionados no ambulatório de otorrinolaringologia do HUWC-UFC. Nesse mesmo local foram feitas a avaliação clínica e laringoscopias como também, preenchimento dos questionários e seguimento clínico. A imp-pH esofágica e manometria foram realizadas utilizando os equipamentos e o espaço físico do Laboratório de pesquisa em Gastroenterologia, do Centro de Biomedicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. A endoscopia digestiva alta foi realizada na unidade de Endoscopia do HUWC.

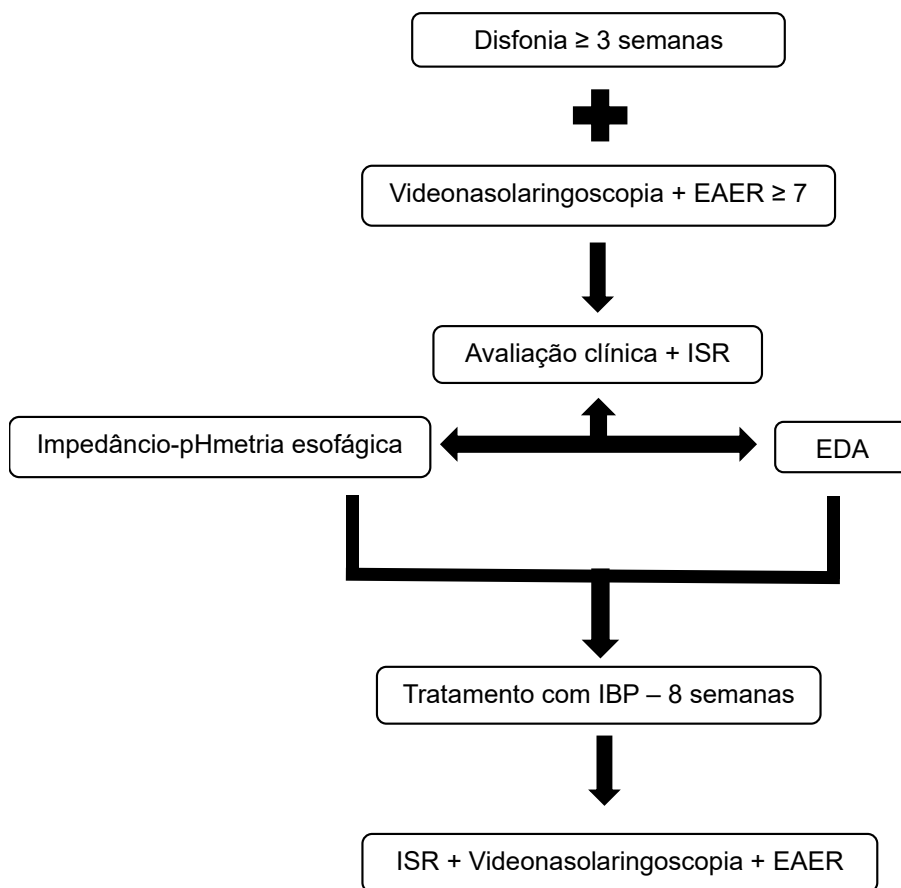
3.4 Delineamento do Estudo

Após os pacientes com queixa de disfonia crônica serem atendidos no ambulatório de otorrinolaringologia, foram preenchidos o protocolo de pesquisa com dados clínicos e o Índice de Sintomas de Refluxo. E, respeitando 4 semanas de interrupção do uso de inibidor de bomba de prótons (IBP), foram realizadas a laringoscopias e gravadas em vídeo. As laringoscopias foram padronizadas, sendo realizadas por apenas uma otorrinolaringologista e graduadas através da EAER. Os pacientes que apresentaram EAER ≥ 7 associado à disfonia crônica foram incluídos para realização da propedêutica seguinte, sendo portanto, os critérios de inclusão do presente estudo.

Posteriormente, 30 dias após (em média), foram agendadas a Imp-pH esofágica e a endoscopia digestiva alta. Após a realização desses exames, foi prescrito e fornecido o IBP – pantoprazol 40mg em jejum e 30 minutos antes do

jantar – por 8 semanas e ao término do tratamento, os pacientes preencheram novamente o ISR e realizaram nova laringoscopia com graduação através da EAER. Abaixo (Figura 5) segue o fluxograma seguido pelos pacientes. O controle de adesão dos pacientes ao tratamento farmacológico, foi feito por contato ao telefone periodicamente.

Figura 5 – Fluxograma com delineamento do estudo



Fonte: próprio autor

3.4.1 Avaliação clínica e laringoscópica

Os questionários preenchidos continham dados pessoais de identificação, hábito (tabagismo), ocupação (profissional da voz), comorbidades (diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica), além de dados do exame otorrinolaringológico

3.4.1.1 *Índice de Sintomas de Refluxo, Videonasolaringoscopia e Escala de Achados Endolaríngeos de Refluxo*

O *RSI* padronizado por Belafsky e colaboradores foi adaptado e traduzido para português brasileiro como Índice de Sintomas de Refluxo (ISR) em 2015 (BELAFSKY *et al.*, 2002 e SALITURE *et al.*, 2015). Contém 13 itens com sintomas de RFL, são graduados de 0 a 5 e foi preenchido por todos os pacientes (Quadro 1). É considerado sugestivo de refluxo quando maior que 13 (treze). O ISR foi novamente preenchido após o tratamento (detalhado adiante).

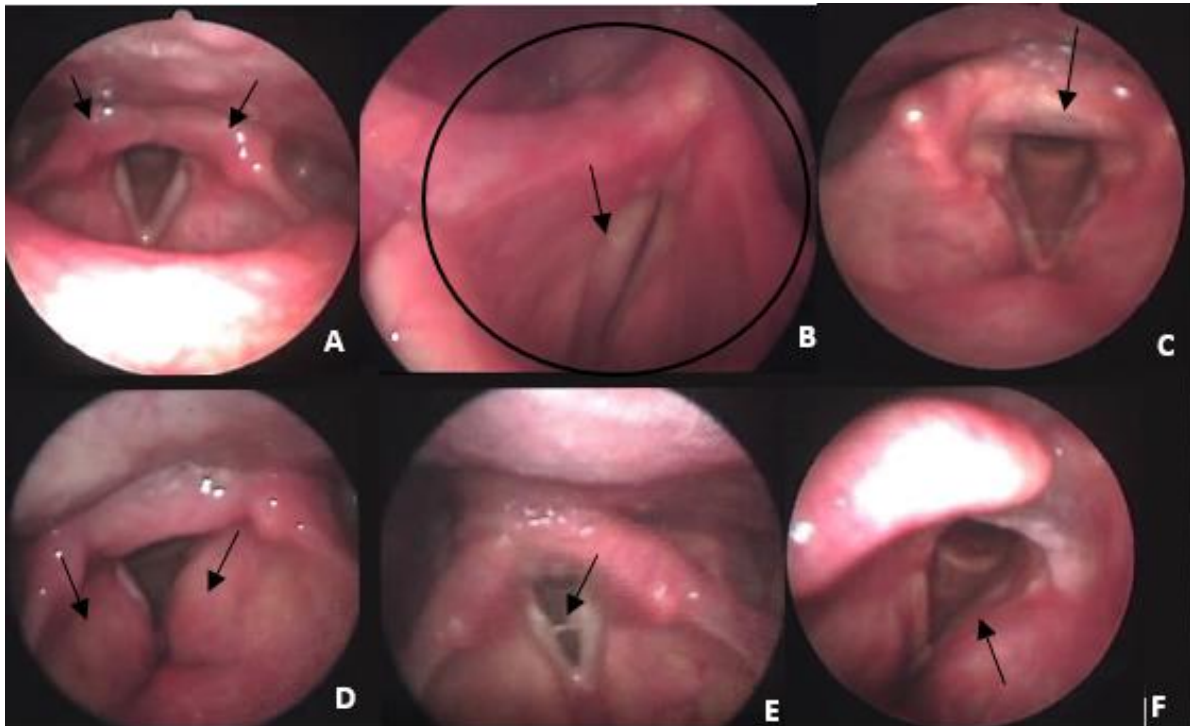
Respeitando 4 (quatro) semanas de interrupção de uso de IBP, os pacientes realizaram laringoscopias, as quais eram gravadas em vídeo. Foram realizadas após anestesia tópica nasal, neotutocaína 2% e vasoconstrictor tópico nasal Nafazolina 0,05%, com nasolaringofibroscópio flexível (Pentax Medical Company - FNL10RP3 – Japão) e sistema de vídeo (20113320 – Storz – Alemanha).

Os vídeos das laringoscopias foram analisados por otorrinolaringologista experiente de forma cega, ou seja, o examinador desconhecia o paciente e o momento do estudo em que o exame estava sendo realizado. Como também, não sabia a graduação do ISR.

Os achados das laringoscopias foram padronizados e graduados através da EAER. Possui 9 itens com achados laringoscópicos de RFL e aqueles pacientes com EAER ≥ 7 associado à disfonia crônica (referida inicialmente) realizaram imp-pH esofágica e endoscopia digestiva alta. A graduação dos achados da EAER foi realizada conforme descrito no quadro 2.

Nova laringoscopia com graduação pelo EAER foi realizada após o tratamento (detalhado adiante).

Figura 6 – Imagens de videolaringoscopias mostrando achados característicos da DRFL.



A: Hiperemia aritenóidea (setas pretas); B: Hiperemia laríngea difusa (círculo preto) e edema de prega vocal (seta preta); C: Hipertrofia interaritenóidea (seta preta); D: obliteração de ventrículos; E: Muco Endolaríngeo espesso (seta); F: Edema subglótico (seta).

Fonte: Próprio autor.

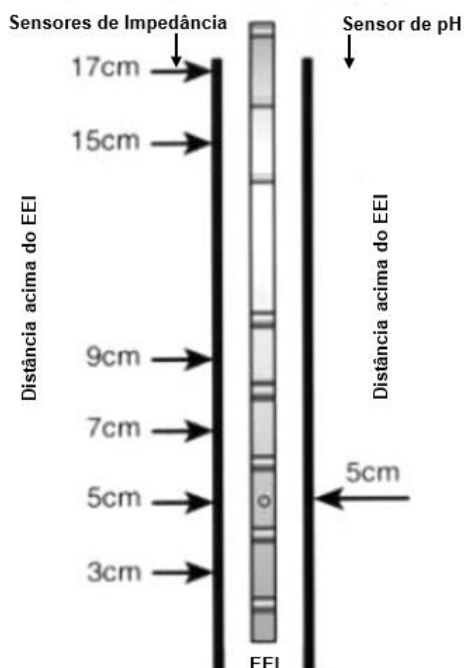
3.5 Impedância-pHmetria Esofágica

Os pacientes que preencheram os critérios citados, antes de iniciarem o tratamento com IBP, realizaram imp-pH. A monitorização da imp-pH foi realizada utilizando um sistema ambulatório de impedância multicanal intraluminal (Sandhill Scientific, Inc.; Highland rancho, CO, EUA), após uma noite de jejum. O sistema inclui um coletor de dados portátil com amplificadores de impedância e pH e um cateter contendo um eletrodo de pH de antimônio e oito eletrodos de impedância em 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16 e 18 cm da ponta do cateter. Cada par de eletrodos adjacentes representa um segmento de impedância de medição, de 2 cm de comprimento, correspondendo a um canal de gravação (Figura 7). O amplificador de impedância fornece tensão alternada em uma gama de 1-2 kHz, com a conseqüente variação do fluxo de corrente em resposta a mudanças de impedância intraluminal.

Antes de iniciar o exame, o aparelho foi calibrado em soluções padrão de pH 7,0 e pH 1,0 e a localização do esfíncter esofágico inferior (EEI) foi realizada, previamente à inserção do cateter, através da manometria esofágica.

O cateter de imp-pH foi inserido via nasal, sob anestesia tópica (lidocaína gel 2%), e posicionado no corpo do esôfago a 5cm do EEI para gravar o pH e as medidas de impedância foram aferidas a 3, 5, 7, 9, 15 e 17 centímetros do EEI (leitura ocorre no seguimento entre os eletrodos – canais de Z1 a Z6). Os pacientes foram orientados a manter suas atividades habituais como refeições, horários de descanso e de sono. Todas essas informações, além de sintomas apresentados durante a realização do exame, foram registradas manualmente em um diário fornecido ao paciente. Após 24 horas os pacientes retornaram para retirada do cateter, foi feita a gravação das informações para análise, como também, transcrição das anotações do diário.

Figura 7 – Sonda de Imp-pH – desenho esquemático



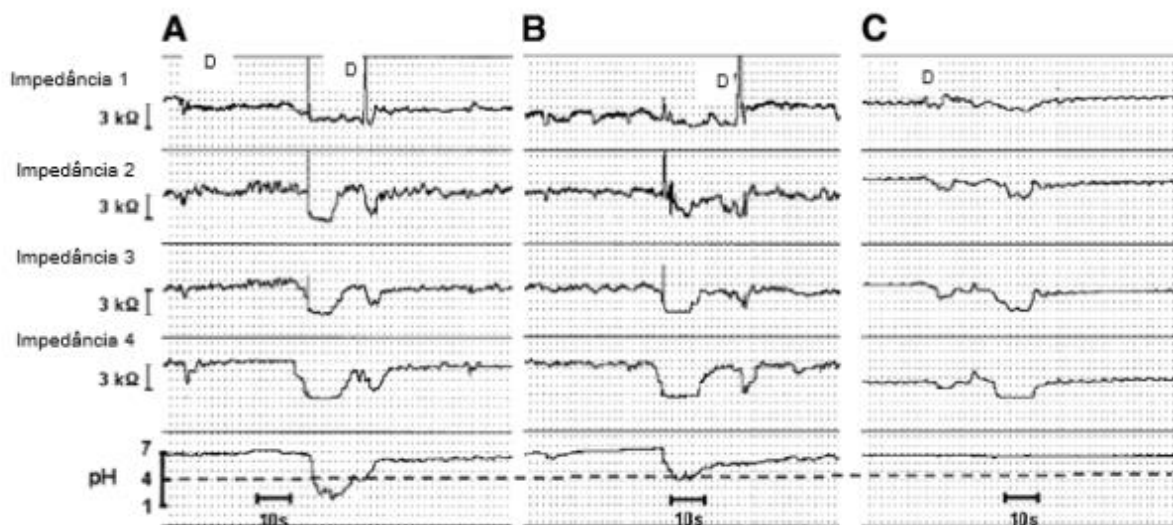
Observa-se a posição dos sensores de impedância e pH em relação ao Esfíncter Esofágico Inferior (EEI).

Fonte: adaptado de Shay *et al*, 2004

A análise dos parâmetros da imp-pH foi realizada manualmente por um único investigador experiente com o auxílio de *software* (Ohmega; MMS, Enschede, The Netherlands). Os parâmetros avaliados foram: TEA; tempo de exposição ácida em ortostase; tempo de exposição ácida em supina; número total de refluxos distal e proximal; número de refluxo ácidos, não ácidos e fracamente ácidos proximais e distais; impedância basal proximal e distal.

O TEA consiste no tempo total em que ocorre queda do pH abaixo de 4,0 sendo medido em ortostase e em supino. Esse tempo é medido em porcentagem relacionando-o ao tempo total de exame. Foi considerado patológico, seguindo os critérios do consenso de Lyon para DRGE, quando $\geq 4,2\%$ (GYAWALI *et al.*, 2018). Foram medidos os números de refluxos proximais e distais ácidos (pH<4), fracamente ácidos (pH entre 4 e 7) e não ácidos (pH>7) representados na figura 8. O refluxo é definido como o movimento retrógrado do conteúdo esofágico detectado nos canais distais da impedância (proximais ao EEI) – Z5 a 5cm e Z6 a 3cm do EEI – com queda de pelo menos 50% na linha basal (Figuras 4 e 8). A impedância basal – Medida Basal Noturna da Impedância (MBNI) - é uma medida que reflete a integridade da mucosa esofágica. É aferida durante o repouso noturno - nos canais Z2 a 15cm e Z6 a 3cm do EEI – em um período sem deglutição e calculado a partir da média de 3 períodos de 10 minutos (FONTES; RODRIGUEZ, 2019).

Figura 8 – Traçados de Imp-pH: Refluxos ácido, fracamente ácido e não ácido.



A – episódio de refluxo ácido; D: deglutição; B – episódio de refluxo fracamente ácido e C – episódio de refluxo não ácido. (Fonte: adaptado de Shay *et al.*, 2004).

3.6 Endoscopia Digestiva Alta

Os pacientes foram submetidos a procedimento endoscópico realizado sob sedação com midazolam e spray anestésico local na faringe – lidocaína spray 10%. A classificação utilizada para esofagite foi a de Los Angeles (Quadro 4) (LUNDELL *et al.*, 1999).

3.7 Tratamento com Inibidor de Bomba de Prótons

Após realização da propedêutica descrita, os pacientes realizaram tratamento com IBP. Foi utilizado o pantoprazol – Adipept® 40 mg – em dose dobrada, ou seja, 1 comprimido em jejum e 1 comprimido 30 minutos antes do jantar durante 8 semanas. Como citado, o controle de adesão foi feito periodicamente através de contato telefônico.

Foram considerados respondedores ao tratamento aqueles pacientes que, após o tratamento com IBP durante 8 semanas, apresentaram queda de 50% ou mais nos valores do ISR e EAER comparados aos valores iniciais (LIEN *et al.*, 2015).

3.8 Análise Estatística

A estatística descritiva foi apresentada em mediana, máximo e mínimo, além de porcentagem para as frequências. As comparações entre grupos foram realizadas utilizando o Teste de Mann Whitney e as correlações utilizando correlação de Spearman. A correlação de Spearman foi considerada fraca quando entre 0,31 e 0,5 (ou entre - 0,31 e - 0,5), moderada quando entre 0,51 e 0,7 (ou entre -0,51 e -0,7), forte quando entre 0,71 e 0,9 (ou entre -0,71 e < -0,9) e muito fortes quando > 0,91 (ou <-0,91). Considerado p significativo quando $\leq 0,05$ para ambos. Os dados foram analisados com o auxílio do software GraphPad® 5.0.

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

Foram selecionados 56 indivíduos com queixa de disfonia crônica dos quais 22 foram excluídos. Trinta e quatro pacientes preencheram critérios laringoscópicos para refluxo faringolaríngeo. Vinte e sete iniciaram protocolo e destes, 1 foi excluído pois apresentou neoplasia maligna de laringe e 5 perderam seguimento.

Assim, a amostra estudada foi de 21 indivíduos, sendo a maioria do gênero feminino (14;66%), cuja mediana da idade foi de 52 anos, variando de 21 a 68 anos. Esofagite à EDA (graus A e B de Los Angeles) estava presente em 5 (23,8%) indivíduos, 4 (19%) eram portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica, 2 (9,5%) tinham diagnóstico de Diabetes mellitus Tipo 2 e 1 (4,7%) era tabagista. Apenas 1(4,7%) profissional da voz fez parte do estudo (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos

Pacientes (n=21)	
VARIÁVEL	N (%)
Idade (mediana; mínimo e máximo)	52 (21- 68)
Gênero 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 clínicos aferidos pelo Índice de Sintomas de Refluxo

Avaliando-se o ISR obteve-se uma mediana de 22, variando de 4 a 34. Observando-se cada sintoma investigado no ISR, além da disfonia presente em todos os indivíduos (critério de inclusão), o pigarro foi sintoma frequente, referido por 18 (85,7%) pacientes, seguido pela dispepsia e pelo globus faríngeo relatados por 16 (76,2%) e 15 (71,4%) pacientes, respectivamente. O gotejamento posterior e a tosse irritante, relatados por 14 (66,7%) pacientes, ficaram entre os sintomas frequentemente citados. A dificuldade de respirar ou engasgo foi relatada por 11 pacientes (52,3%) e a tosse ao deitar, por 10 deles (47,6%). A disfagia para sólidos ou líquidos foi descrita por apenas 8 (38%) pacientes (Tabela 2).

Tabela 2 – Frequência dos achados do índice de sintomas de refluxo.

Pacientes (n=21)	
VARIÁVEL	N (%)
ISR (mediana; mínimo e máximo)	22 (4- 34)
Disfonia	21 (100%)
Pigarro	18 (85,7%)
Dispepsia	16 (76,2%)
Globus Faríngeo	15 (71,4%)
Gotejamento Posterior	14 (66,7%)
Tosse Irritante	14 (66,7%)
Dificuldade De Respirar ou Engasgo	11 (52,3%)
Tosse Ao Deitar	10 (47,6%)
Disfagia (Líquidos Ou Sólidos)	8 (38%)

Fonte: Próprio autor

4.3 Achados laringoscópicos medidos pela Escala de Achados Endolaríngeos de Refluxo

Ao estudar os sinais laringoscópicos para refluxo faringolaríngeo através da EAER, encontrou-se uma mediana de 9, variando de 7 a 20. O eritema/hiperemia foi encontrado em todos os indivíduos, seguido pela hipertrofia interaritenóidea observada em 20 (92,5%) pacientes. Outro sinal laringoscópico encontrado com frequência foi o edema laríngeo difuso observado em 18 (85,7%) indivíduos. O edema subglótico e o edema de pregas vocais foram encontrados em 13 pacientes (61,9%). O muco endolaríngeo espesso e a obliteração de ventrículos foram vistos em laringoscopias de 10 (47,6%) e 8 (38%) indivíduos, respectivamente. Em contrapartida, o granuloma foi observado em apenas 1 (4,8%) paciente (Tabela 3).

Tabela 3 – Frequência dos achados laringoscópicos medidos pela Escala de Achados Endolaríngeos de Refluxo.

Pacientes (n=21)	
VARIÁVEL	N (%)
EAER (mediana; mínimo - máximo)	9 (7- 20)
Eritema/hiperemia	21 (100%)
Hipertrofia interaritenóidea	20(92,5%)
Edema laríngeo difuso	18 (85,7%)
Edema subglótico	13 (61,9%)
Edema de Pregas Vocais	13 (61,9%)
Muco endolaríngeo espesso	10 (47,6%)
Obliteração de ventrículos	8 (38%)
Granuloma	1 (4,8%)

Fonte: Próprio autor

4.4 Achados da Impedância-pHmetria esofágica

Não ocorreu nenhuma complicação significativa como epistaxe, náusea ou vômitos, trauma faríngeo ou esofágico devido à localização do cateter de Imp-pH esofágica e todos os pacientes que finalizaram o estudo, apresentaram traçado adequado para análise.

Os parâmetros avaliados na imp-pH estão descritos na Tabela 4. O TEA (em %) variou de 0 a 7,4, com mediana de 0,8. Já o TEA em ortostase apresentou mediana de 0,8 variando de 0 a 9,1 e o TEA em supino variou de 0 a 5,4 com mediana em 0,5.

O número de refluxos distais incluindo os refluxos ácidos, não ácidos e fracamente ácidos variou de 0 a 103 com mediana de 22. Os refluxos distais fracamente ácidos apresentaram uma mediana de 11 (variando de 0 a 76), seguido pelos ácidos com mediana de 8 (variando de 0 a 27) e pelos não ácidos com mediana de 1 (variando de 0 a 14).

A mediana encontrada para o número total de refluxos proximal (ácidos, não ácidos e fracamente ácidos) foi de 4, sendo 0 o valor mínimo e 18 o valor máximo. Considerando o número de refluxos proximais, os ácidos obtiveram uma mediana de 2 (valor mínimo 0 e máximo 8), seguido pela mediana dos refluxos fracamente ácidos – 1, variando de 0 a 10 e dos refluxos não ácidos, mediana de 0, com valor máximo de 1.

A MBNI distal variou de 640 Ohms a 2922 Ohms, com mediana de 2018 Ohms, já a MBNI proximal apresentou mediana de 2210 Ohms sendo o valor mínimo de 1194 Ohms e o valor máximo de 3714 Ohms.

Tabela 4 – Achados da Impedância-Phmetria esofágica.

Pacientes (n=21)	
VARIÁVEL	MEDIANA (MIN - MAX)
Tempo de exposição ácida (%)	0,8 (0,0- 7,4)
Tempo de exposição ácida em ortostase (%)	0,8 (0,0- 9,1)
Tempo de exposição ácida em supina (%)	0,5 (0,0- 5,4)
Número total de refluxos distal	22 (0- 103)
Número de refluxos ácidos distal	8 (0- 27)
Número de refluxos fracamente ácidos distal	11 (0- 76)
Número de refluxos não ácidos distal	1 (0- 14)
Número total de refluxos proximal	4 (0- 18)
Número de refluxos ácidos proximal	2 (0- 8)
Número de refluxos fracamente ácidos proximal	1 (0- 10)
Número de refluxos não ácidos proximal	0 (0- 1)
MBNI - Impedância basal distal (Ohms)	2018 (640- 2922)
MBNI - Impedância basal proximal (Ohms)	2210 (1194- 3714)

Mín – mínimo; Máx – máximo

MBNI – impedância basal

Fonte: Próprio autor

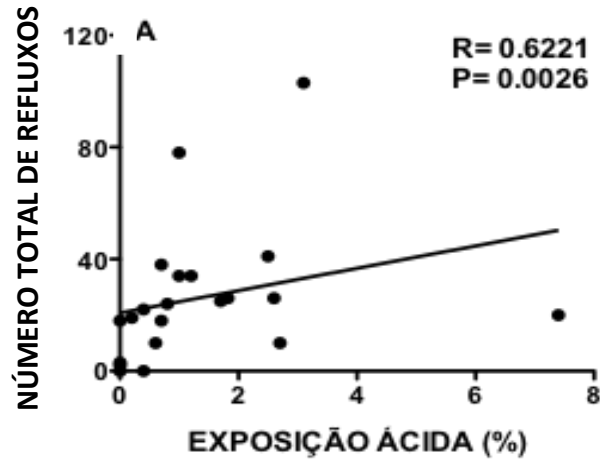
4.4.1 Correlação entre o tempo de exposição ácida e demais parâmetros da imp-pH

Correlacionando-se o tempo total de exposição ácida aos outros parâmetros da imp-pH, observou-se correlação positiva moderada com o número total de refluxos distais ($R=0,6221$; $p=0,0026$) e com o número total de refluxos proximais ($R=0,6064$; $p=0,0036$) correlações essas, mostrada nas figuras 9 e 10, respectivamente.

Correlação negativa moderada foi encontrada entre o tempo total de exposição ácida e impedância basal distal ($R=-0,6378$; $p=0,0019$), não sendo observada significância estatística quando correlacionada à impedância basal

proximal (Figura 11). Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa relacionada aos outros parâmetros da imp-pH esofágica.

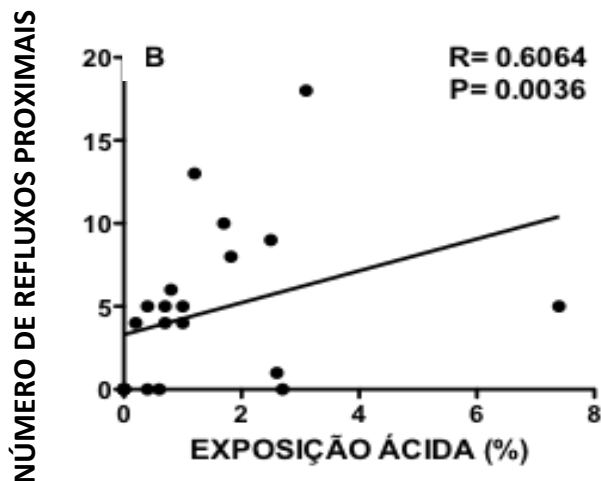
Figura 9 - Correlação positiva significativa entre exposição ácida distal e o número total de refluxos.



Significância estatística: $p \leq 0,05$, Correlação de Spearman.

Fonte: Próprio autor.

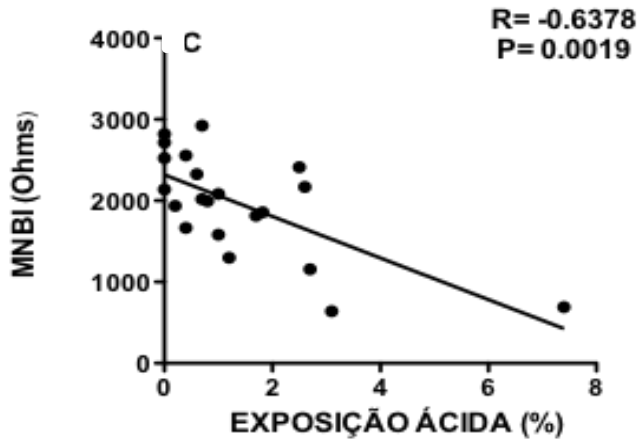
Figura 10 - Correlação positiva significativa entre exposição ácida distal e o número total de refluxos proximais.



Significância estatística: $p \leq 0,05$, Correlação de Spearman.

Fonte: Próprio autor.

Figura 11 - Correlação negativa significativa entre exposição ácida distal e a impedância basal distal.



Significância estatística: $p \leq 0,05$, Correlação de Spearman.

Fonte: Próprio autor.

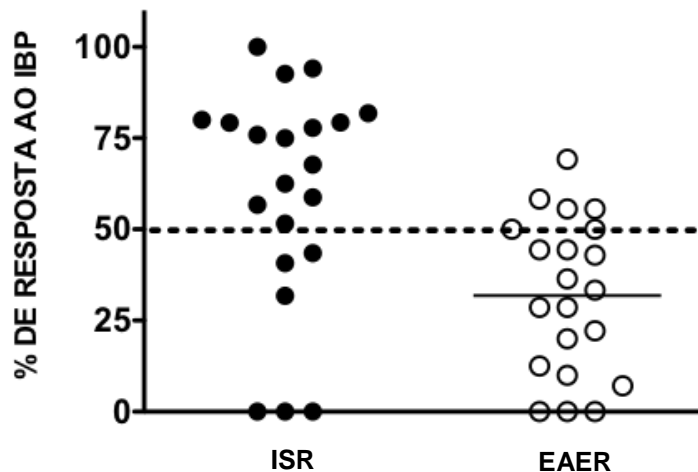
4.5 Resposta ao Tratamento com inibidor de bomba de prótons

4.5.1 Resposta ao tratamento com IBP relacionada aos escores do ISR e EAER

A Figura 12 mostra a resposta ao tratamento relacionado à melhora clínica (parâmetros do ISR) e melhora laringoscópica (subitens da EAER). O número de pacientes acima da linha tracejada corresponde aqueles que obtiveram queda igual ou maior a 50% nesses escores após tratamento de 8 semanas com IBP.

Em 15 pacientes (71,4%) observou-se melhora clínica do refluxo faringolaríngeo, enquanto 6 (28,6%) não apresentaram queda de 50% ou mais no ISR. Quando avaliado o EAER, 6 indivíduos (28,6%) responderam ao tratamento com IBP, com melhora dos seus parâmetros comparados às laringoscopias realizadas pré-tratamento e 15 (71,4%) indivíduos não apresentaram melhora laringoscópica.

Figura 12 – Resposta ao tratamento com IBP: maior número de pacientes apresentou resposta clínica (ISR) quando comparada à resposta laringoscópica (EAER).



Acima da linha tracejada estão representados os pacientes que apresentaram queda de 50% ou mais nos escores.

Fonte: Próprio autor.

4.5.2 Resposta clínica ao tratamento com IBP relacionada aos parâmetros da Imp-pH esofágica

Os dois grupos de pacientes – aqueles que apresentaram resposta clínica ao tratamento e os que não responderam clinicamente ao tratamento – foram comparados em relação aos parâmetros da imp-pH esofágica (Tabela 5). Encontrou-se diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos em relação ao tempo de exposição ácida em ortostase e à MBNI distal, como mostrado na tabela 5. Não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa quando comparados aos outros parâmetros da Imp-pH entre os pacientes que obtiveram ou não resposta clínica ao tratamento

Tabela 5 – Resposta clínica ao tratamento com IBP: diferença significativa entre os grupos em relação à exposição ácida em ortostase e MBNI distal

VARIÁVEL	RESPOSTA CLÍNICA AO IBP		P
	SIM (15)	NÃO (6)	
Exposição ácida (%)	1,15 ± 1,87	1,92 ± 1,05	0,06
Exposição ácida em ortostase (%)	1,17±2,27	3,03±2,15	0,05*
Exposição ácida em supina (%)	1,25±1,75	0,88±1,01	0,90
Refluxos distais	22,5±18,9	35,7± 36,3	0,37
Refluxos ácidos distais	8,9±7,6	13,8±9,6	0,35
Refluxos fracamente ácidos distais	11,8±13,6	21,2±28,5	0,58
Refluxos não ácidos distais	1,7±3,6	0,7±0,8	0,68
Refluxos proximais	3,9±3,9	6,5±6,8	0,55
Refluxos ácidos proximais	2,2±2,5	4,0±3,6	0,28
Refluxos fracamente ácidos proximais	1,7±2,0	2,5±4,2	0,77
Refluxos não ácidos proximais	0,1 ± 0,3	0,0 ± 0,0	1,0
MBNI distal (Ohms)	2133±583	1551±606	0,04*
MBNI proximal (Ohms)	2383±683	2094±481	0,33

Média ± DP, Teste de Mann Whitney.

Significância estatística $p \leq 0,05$

Resposta clínica IBP = Redução de 50% ou mais no ISR após tratamento.

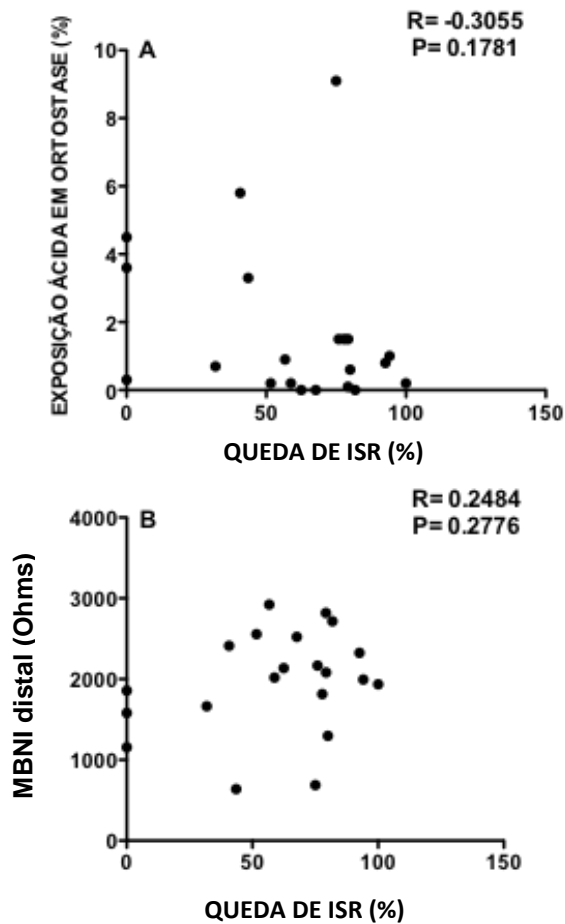
MBNI – Impedância Basal

Fonte: Próprio autor.

4.5.3 Correlação entre a queda no ISR e exposição ácida em ortostase e impedância basal

Foi avaliada a correlação entre a porcentagem de queda do ISR, com a exposição ácida em ortostase e a impedância basal distal. Como evidencia a Figura 3, observou-se que não houve correlação com significância estatística ($R=-0,3055$; $p=0,1781$) relativa à exposição ácida em ortostase e em relação à impedância basal distal ($R=0,2484$; $p=0,2776$).

Figura 13- Correlação não significativa entre a queda do índice de sintomas de refluxo (ISR) com a exposição ácida em ortostase (painel A) e a impedância basal distal (painel B).



Correlação de Spearman; Significância estatística $p \leq 0,05$

MBNI – Impedância basal distal

Fonte: Próprio autor.

4.5.4 Resposta laringoscópica ao tratamento com Inibidor de bomba de prótons relacionada aos parâmetros da Imp-pH

Comparou-se ainda os grupos de indivíduos que obtiveram ou não melhora na laringoscopia após tratamento com os parâmetros da impedâncio-pHmetria esofágica. Foi observada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação aos refluxos não ácidos distais. Não foi observada diferença significativa quando avaliados outros parâmetros da imp-pH esofágica (Tabela 6).

Tabela 6 – Resposta laringoscópica ao tratamento com IBP: diferença significativa entre os grupos em relação ao número de refluxos ácidos distais

VARIÁVEL	RESPOSTA		
	LARINGOSCÓPICA AO IBP		P
	SIM (6)	NÃO (15)	
Exposição ácida (%)	0,80 ± 0,60	1,60 ± 1,94	0,56
Exposição ácida em ortostase (%)	1,17 ± 1,306	1,92 ± 2,65	0,90
Exposição ácida em supina (%)	0,58 ± 0,87	1,37 ± 1,73	0,41
Refluxos distais	31,3 ± 24,7	24,2 ± 25,4	0,61
Refluxos ácidos distais	11,2 ± 8,2	10,0 ± 8,6	0,64
Refluxos fracamente ácidos distais	16,5 ± 19,9	13,7 ± 18,9	0,64
Refluxos não ácidos distais	3,7 ± 5,2	0,5 ± 0,6	0,04*
Refluxos proximais	3,7 ± 3,1	5,0 ± 5,5	0,78
Refluxos ácidos proximais	2,5 ± 2,9	2,8 ± 2,9	0,87
Refluxos fracamente ácidos proximais	1,2 ± 1,3	2,3 ± 3,1	0,65
Refluxos não ácidos proximais	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,3	1,0
MNBI distal (Ohms)	2320 ± 420	1826 ± 661	0,13
MNBI proximal (Ohms)	2513 ± 640	2215 ± 634	0,41

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

Resposta clínica IBP = Redução de 50% ou mais no EAER após tratamento;

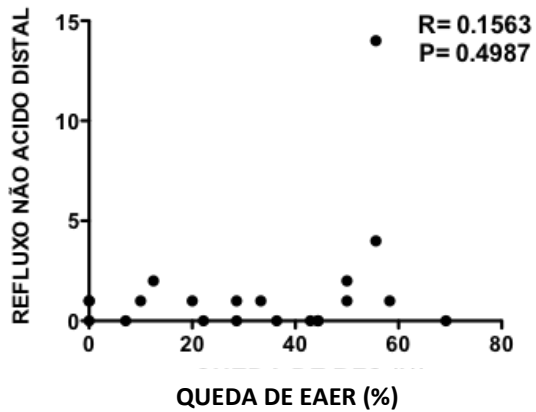
MBNI – Impedância Basal;

Fonte: Próprio autor.

4.5.5 Correlação entre a queda na EAER e com o número de refluxos não ácidos distal.

Quando correlacionados a porcentagem de queda dos escores da EAER com o número de refluxos não ácidos distal não se evidenciou correlação significativa ($R=0,1563$; $p=0,497$) (Figura 14).

Figura 14- Correlação não significativa entre a queda da EAER e o número de refluxos não ácidos distal.



Correlação de Spearman; Significância estatística $p \leq 0,05$

Fonte: Próprio autor.

5 DISCUSSÃO

A DRFL constitui uma condição inflamatória do trato aerodigestivo superior decorrente dos efeitos diretos ou indiretos do refluxo do conteúdo gastroduodenal, o qual pode induzir mudanças morfológicas na mucosa do trato aerodigestivo superior (LECHIEN *et al.*, 2019). Bastante prevalente na prática clínica otorrinolaringológica, a DRFL tem sido diagnosticada em, pelo menos, 50% dos pacientes com queixas de distúrbios na voz (KOUFMAN *et al.*, 2002). Não há método padrão-ouro definido para o diagnóstico da DRFL permanecendo, por isso, um desafio na prática clínica. Questionários foram padronizados por Belafsky *et al* (2001 e 2002) – traduzidos e adaptados para o português brasileiro – para avaliação dos sintomas e achados à laringoscopia: ISR e EAER, respectivamente. Entretanto, os sintomas presentes no ISR podem ser encontrados em pacientes com alergias, infecções, abuso de álcool e inalantes tóxicos, enquanto pacientes saudáveis podem apresentar alterações laringoscópicas descritas no EAER (KIM *et al.*, 2020). A imp-pH esofágica é considerado o método mais sensível para diagnóstico de todos os tipos de refluxo na DRGE (FONTES; RODRIGUEZ, 2019). Porém, os parâmetros de imp-pH para avaliar DRFL e seus valores considerados anormais permanecem controversos (BORGES *et al.*, 2018).

No presente estudo pacientes com disfonia crônica e diagnóstico laringoscópico (EAER ≥ 7) de DRFL e tratados com IBP por 8 semanas realizaram imp-pH prévias ao tratamento com o objetivo de avaliar o seu papel como ferramenta diagnóstica na DRFL, assim como, identificar se seus parâmetros seriam capazes de prever a resposta ao tratamento desse grupo de pacientes. Para isso, os pacientes responderam ao ISR e realizaram laringoscopia com preenchimentos dos escores do EAER antes e após o tratamento.

Neste ensaio clínico intervencional foram estudados 21 pacientes, sendo a maioria do sexo feminino (66%), com idade mediana de 52 anos, dados esses, concordantes aos encontrados na literatura (BORGES *et al.*, 2018; KOUFMAN *et al.*, 2000). Poucos pacientes apresentavam comorbidades, tais como Hipertensão Arterial Sistêmica (19%), Diabetes mellitus Tipo 2 (9,5%) e tabagismo (4,7%), como também eram profissionais da voz (4,7%). Os dados demográficos apresentados reforçam que os achados clínicos e laringoscópicos encontrados eram devidos ao refluxo faringolaríngeo não sendo, portanto, explicados por outras afecções ou ocupação profissional. A esofagite graus A e B de Los Angeles à endoscopia

digestiva alta foi encontrada em apenas 23,8% dos pacientes corroborando com estudos que evidenciam que a esofagite é pouco frequente em pacientes com DRFL (KOUFMAN *et al.*, 2000 e 2002). Moraes-Filho *et al* (2001) mostraram em seu trabalho que 80% dos pacientes com refluxo faringolaríngeo não apresentaram esofagite à endoscopia digestiva alta. Esses achados contribuem para DRFL e DRGE serem consideradas entidades clínicas diferentes (KOUFMAN *et al.*, 2000 e 2002). Além disso, reafirma-se o baixo valor da EDA como ferramenta diagnóstica para a DRFL.

Neste trabalho, a mediana do ISR foi de 22, variando de 4 a 34, valor esse semelhante aos encontrados em Belafsky *et a* (2002) que mostraram uma média de ISR de $19,9 \pm 11,1$ e Kim *et al* (2020) os quais evidenciaram RSI médio de $19,22 \pm 5,26$. Em contrapartida, Haberman *et al* (2012) realizaram um estudo multicêntrico com 1044 pacientes e encontraram uma mediana para o ISR de 12 (mínimo de 10 e máximo de 41). A disfonia crônica pode ser devida a diversas afecções laríngeas. Porém, estudos mostram que o fator etiológico maior para essa desordem é o refluxo faringolaríngeo, pois ocorre em 55-79% dos pacientes com disfonia persistente (LECHIEN *et al.*, 2017). Todos os pacientes avaliados apresentavam disfonia crônica, uma vez que, esse era um dos critérios de inclusão do estudo. Koufman *et al* (2000) mostraram uma maior frequência de disfonia e pigarro (88% ambos) entre os sintomas relatados, assim como foi demonstrado no presente estudo (100% e 85,7%, respectivamente). Mazzoleni *et al* (2014) por sua vez, utilizando o ISR como ferramenta, encontraram o globus faríngeo como sintoma mais frequente, seguido pela disfonia, tosse crônica e pigarro. Reitera-se, dessa maneira, a frequência elevada da disfonia entres os pacientes com DRFL, assim como, demonstra que o perfil de sintomas referidos ou seja, a caracterização clínica, dos pacientes coincide com o encontrado na literatura.

Ao serem avaliados a EAER e seus achados, foi encontrada uma mediana de 9 (variando de 7 a 20) semelhante ao encontrado na literatura por Belafsky *et al* (2001) que apresentaram um EAER médio de $11,5 \pm 5,2$, Lee *et al* (2017) com EAER médio de $10,02 \pm 3,08$ e KIM *et al* (2020) que mostraram um EAER médio de $10,84 \pm 2,13$. Pode-se afirmar, estatisticamente, com 95% de certeza que pacientes com EAER > 7, apresentam DRFL (BELAFSKY *et al*, 2001). O eritema/hiperemia laríngea seguida pela hipertrofia interaritenóidea e edema laríngeo difuso foram os subdomínios encontrados como maior frequência (100%, 92,5%, 85,7%,

respectivamente) de forma concordante com o que evidenciaram outros estudos (LEE *et al.*, 2017 e HABERMAN *et al.*, 2012). Eritema/hiperemia laríngea é um achado dependente do examinador e do equipamento utilizado. Quando difuso, tem sido mais associado à DRFL (BELAFSKY *et al.*, 2008). O eritema isolado de aritenoides contribui com 2 pontos na EAER enquanto o difuso, 4 pontos (BELAFSKY *et al.*, 2001 e 2008). Esse foi o subdomínio mais encontrados nos pacientes do presente estudo. BELAFSKY *et al.* (2001) encontraram a hipertrofia interaritenóidea como achado mais comum, sendo observado em 85% dos pacientes. A hipertrofia interaritenóidea pode não ser sensível quando avaliada isoladamente, mas consiste em um sinal clínico importante para o diagnóstico da DRFL principalmente, quando associado a outros achados laringoscópicos (BELAFSKY *et al.*, 2008). O edema laríngeo, um dos achados mais observados no estudo (85,7% dos pacientes), varia de 1 a 4 de acordo em sua intensidade (BELAFSKY *et al.*, 2001). O edema sublótico, que resulta em uma imagem semelhante ao pseudosulco, é um edema que se estende da comissura anterior até a laringe posterior (BELAFSKY *et al.*, 2001). Sua presença soma 2 pontos à EAER. Diferencia-se do sulco verdadeiro pois este tem sua extensão limitada ao ligamento vocal (BELAFSKY *et al.*, 2001). Foi observada uma frequência importante deste achado – 61,9% dos pacientes e a sua presença é 70% sensível e 77% específica para DRFL (BELAFSKY *et al.*, 2008). O edema de prega vocal, presente em 61,9% dos indivíduos avaliados e relacionado frequentemente às alterações vocais da DRFL, é graduado de 1 a 4 conforme intensidade, sendo 4 quando há degeneração polipoide (BELAFSKY *et al.*, 2008). A presença de muco endolaríngeo espesso que juntamente com o edema de prega vocal, vem sendo associado à disfonia em pacientes com DRFL, apresentou uma frequência de 47,6%. A obliteração de ventrículo cuja associação com a DRFL ocorre em cerca de 80% dos casos, foi encontrado em 8 pacientes (38%). É um achado que reverte facilmente com o tratamento (BELAFSKY *et al.*, 2001). E a despeito de o presente estudo ter sido realizado em um hospital terciário, o granuloma, considerado um achado da DRFL que indicaria uma doença mais avançada, apresentou baixa frequência (4,8%). Normalmente localizam-se no processo vocal e podem apresentar alta taxa de recorrência (BELAFSKY *et al.*, 2008).

A imp-pH acompanha o movimento do conteúdo esofágico, seja ele anterógrado ou retrógrado, através de mudanças na resistência elétrica associado à

medida do pH (FONTES; RODRIGUEZ, 2019). A mediana do TEA foi de 0,8 variando de 0 a 7,4. Esses valores evidenciaram que a maioria dos pacientes apresentou esse parâmetro dentro da normalidade de acordo com os critérios do consenso de Lyon para DRGE, não sendo verificada, portanto, uma frequência elevada de exposição ácida (GYAWALI *et al.*, 2018). Koufman *et al* (2000) encontraram exposição ácida esofágica patológica supina e em ortostase em 20% dos pacientes com alterações laríngeas sugestivas de refluxo e alterações na voz. Chen *et al* (2019) mostraram que em pacientes com sintomas exclusivos de DRFL o TEA variou de 0,1 a 1,3, com mediana em 0,5 e naqueles com sintomas de RFL e RGE, a mediana foi de 1,7, variando de 0,4 a 4,5. Esses resultados são compatíveis com os encontrados, demonstrando que apesar de os pacientes serem bastantes sintomáticos e apresentarem laringoscopias com sinais de DRFL, a exposição ácida patológica foi pouco encontrada à pHmetria esofágica. Realização de pHmetria com probe proximal utilizada em diversos trabalhos considera o TEA proximal – aferido próximo ao esfíncter esofagiano superior – patológico quando > 1% (CAMPAGNOLO *et al.*, 2014). Já Cumpston *et al* (2016) consideraram em seu estudo que 1 evento de refluxo ácido detectado no sensor proximal de pH já confirma o diagnóstico de DRFL em pacientes com sintomas compatíveis. Poderia, de acordo com o que foi descrito, citar esse fato como sendo uma limitação do estudo uma vez que, a medida do pH foi avaliada a 5cm do esfíncter esofagiano inferior, ou seja, apenas uma medida de exposição ácida distal (WAN *et al.*, 2014). Entretanto, a detecção de refluxo em segmentos proximais da impedância associada à medida do pH distal pode ser tão específica quanto a medida do pH em hipofaringe, pois a queda na linha basal da impedância só pode ser detectada através do alcance do refluxato a esse segmento, indicando que houve refluxo proximal. E ainda, poderá indicar se esse refluxo foi ácido, não ácido ou fracamente ácido. Além disso, a medida de pH a 5cm do EEI pode ser confiável para DRFL, pois não sofre influência de fatores proximais, como também afere o pH do conteúdo que pode causar sintomas laríngeos relacionados ao estímulo de quimiorreceptores proximais e por conseguinte, irritação e reflexo vagal.

Os parâmetros da impedanciometria analisados foram o número de refluxo distal e proximal, incluindo os ácidos, fracamente ácidos e não ácidos, como também, as medidas da impedância basal (MBNI) proximal e distal. A mediana do número total de refluxos distal foi de 22, com valor mínimo de 0 e máximo de 103.

Esses números mostram que a maioria dos pacientes apresentou, de acordo com os critérios de Lyon para exposição ácida distal patológica, número total de refluxos distal dentro da normalidade. Kim *et al* (2016) encontraram média de $9,17 \pm 6,72$ de eventos de refluxos distais entre os pacientes com sintomas de DRFL e exames considerados positivos (aqueles com, no mínimo, 1 evento proximal). Lee *et al* (2017) avaliaram pacientes com diagnóstico clínico de DRFL e analisaram os resultados da pH-imp entre aqueles com $RFS > 7$ e pacientes com $RFS \leq 7$ e verificaram uma média de $11,91 \pm 10,19$ de eventos distais no grupo com diagnóstico laringoscópico de DRFL e não mostrou diferença estatística entre os grupos. Esses estudos apontam resultados de eventos de refluxos distais semelhantes ao presente trabalho.

Evidenciou-se ainda, que a mediana dos episódios de refluxos não ácidos foi muito baixa (1, variando de 0 a 14). Isso mostra que, no presente estudo, esse tipo de refluxo não representou papel importante. Diferentemente de Lee *et al* (2017), que encontraram – $11,26 \pm 10,09$ – de média e desvio padrão respectivamente em relação ao número de eventos não-ácidos distais entre os pacientes com sintomas e laringoscopias compatíveis com a DRFL.

Ao avaliar o número de refluxos proximais foi obtida uma mediana de 4, variando de 0 a 18. Estudos têm considerado um número mínimo de refluxos proximais como sendo patológicos. Kim *et al* (2016) verificaram uma média de $7,00 \pm 5,51$ (DP) de refluxos proximais entre os pacientes com sintomas de DRFL e imp-pH com pelo menos 1 evento proximal de refluxo, considerando esse valor como positivo para DRFL. Kim *et al* (2020) definiram posteriormente episódio de refluxo como sendo o conteúdo gastroduodenal (líquido, gasoso ou misto) que atinge os sensores proximais – ou, seja, faríngeos – da impedanciometria. Nesse estudo esse fenômeno foi avaliado para se determinar um valor de ponto de corte que indicaria refluxo patológico. Chegou-se à conclusão de que o mínimo de 1 episódio de refluxo proximal detectado à imp-pH de pacientes com suspeita de RFL poderia ser considerado como ferramenta diagnóstica para DRFL (KIM *et al.*, 2020). Assim sendo, observa-se que foi encontrado, no presente estudo, de acordo com estudos citados, refluxo proximal patológico a despeito de não ter sido encontrada exposição ácida patológica característica de DRGE. Além disso, tal achado corrobora para que DRFL e DRGE constituam afecções independentes.

A medida da MBNI relaciona-se com a integridade da mucosa esofágica (SIFRIM *et al.*, 2020). Uma baixa impedância basal reflete quebra da integridade mucosa (mucosa mais sensível) que por sua vez, indica presença de refluxo patológico mesmo na ausência de lesão macroscópica (FONTES; RODRIGUEZ, 2019). Foi verificada uma mediana, tanto distal quanto proximal, menor que o previsto.

Quando correlacionado o TEA com os outros parâmetros da imp-pH verificou-se uma associação positiva (força moderada) com o número total de refluxos e com o número de refluxo proximal, como também, com a MBNI distal sendo essa, uma correlação negativa de força moderada. Esses resultados mostram que, apesar de uma frequência baixa de pacientes com DRFL grave a imp-pH correlacionou, com significância estatística, seu principal parâmetro, o TEA, de acordo com o consenso de Lyon, com o número total de refluxos distais e com o número total de refluxos proximais (GYAWALI *et al.*, 2018). Assim os exames realizados foram coerentes a despeito de a maioria não ter sido patológica.

Apesar do uso do IBP ser a principal terapia farmacológica utilizada, a sua superioridade em relação ao placebo continua controversa e estudos mostram que cerca de 40% dos pacientes não respondem de forma satisfatória ao tratamento (LECHIEN *et al.*, 2019). Seu mecanismo de ação baseia-se na diminuição da secreção de H⁺ por inibição da bomba de H⁺-K⁺, aumentando o pH das gotículas do refluxo gasoso no trato aerodigestivo superior (LECHIEN *et al.*, 2019). Entretanto não afeta atividade da pepsina intracelular, como também não atua sobre a atividade da tripsina e sais biliares, potenciais agentes agressores da mucosa laríngea (LECHIEN *et al.*, 2019). No presente estudo, observou-se que 28,6% dos pacientes não obtiveram resposta clínica.

A resposta ao tratamento com IBP após 8 semanas foi mais frequente quando avaliada a resposta clínica – através da queda do somatório dos parâmetros do ISR em 50% ou mais – do que quando avaliada a melhora nos parâmetros das laringoscopias, através da EAER. Enquanto após o tratamento 71,4% dos pacientes melhoraram clinicamente, apenas 28,6% apresentaram resposta terapêutica à laringoscopia. A literatura nos mostra esse fenômeno no qual a melhora sintomática ocorre, em média, após 2 meses de tratamento, precedendo a resolução dos achados físicos associados à DRFL na laringoscopia (BELAFSKY *et al.*, 2002). Essa resposta ao tratamento sugere que o tempo de uso do IBP poderia ter sido

prolongado por 12 ou até 24 semanas, que nova laringoscopia poderia ter sido realizada posteriormente para avaliar a melhora dos achados laringoscópicos, ou ainda, que pode ser devida ao efeito placebo (KOUFMAN *et al.*, 2000).

De acordo com o consenso de Lyon, a exposição ácida constitui o parâmetro mais importante para o diagnóstico de refluxo patológico distal, reiterando a importância desse resultado (GYAWALI *et al.*, 2018). Quando comparados os parâmetros da imp-pH entre o grupo que respondeu clinicamente ao tratamento ao que não respondeu, demonstrou-se uma diferença estatisticamente significativa em relação ao TEA em ortostase e à MBNI distal. Apesar de a maioria dos pacientes terem apresentado TEA dentro da normalidade, como descrito anteriormente, esse resultado ratifica a coerência dos achados e a qualidade dos exames realizados. Os pacientes que responderam ao tratamento obtiveram um tempo de exposição ácida em ortostase menor e uma impedância basal maior. Diante disso, infere-se que os pacientes com maior exposição ácida e com comprometimento da integridade da mucosa esofágica, responderiam menos ao tratamento. Tal fato pode ser explicado pelas limitações do estudo descritas adiante.

Quando correlacionados esses dois fatores – TEA em ortostase e MBNI distal – à resposta clínica ao tratamento encontrou-se uma correlação positiva com o primeiro e uma correlação negativa com último, sem significância estatística. Dessa maneira, conclui-se que mesmo havendo diferença entre os grupos, a ausência de correlação significativa impediu definição de fator de resposta ao tratamento com IBP, em relação à melhora clínica. As possíveis explicações para esses achados inserem-se nas limitações do estudo, as quais seriam a pequena amostra de indivíduos, ausência de um grupo controle e ainda, o efeito placebo do IBP.

Comparando-se os parâmetros da imp-pH entre o grupo com melhora após tratamento com IBP relacionada aos achados laringoscópicos com o grupo que não respondeu, foi encontrada significância estatística ($p = 0,04$) relacionada aos refluxos não ácidos distais. Entretanto, quando avaliada a correlação desse parâmetro com a queda do valor da EAER, não se evidenciou significância estatística na fraca correlação negativa encontrada. Demonstrando mais uma vez que não há, no presente estudo, parâmetro da imp-pH capaz de predizer a resposta ao tratamento com IPB para DRFL seja ela clínica ou relacionada aos achados laringoscópicos.

Esforços têm sido implementados na busca de fatores preditores de melhora da DRFL após o tratamento com IBP, uma vez que, se observa uma resposta variada entre os pacientes com essa doença (NENNSTIEL *et al.*, 2016). Quando medidas de impedanciometria são associadas à pHmetria, a sensibilidade para o diagnóstico de refluxo distal patológico pode chegar a 90% (SHAY *et al.*, 2004). Nennstiel *et al.* (2016) mostraram que pacientes com diagnóstico clínico de DRFL e Imp-pH alterada (TEA > 40% e/ou > 73 eventos de refluxo) responderam melhor à terapia de supressão ácida com IBP quando comparados aos pacientes com Imp-pH normal e sintomas de DRFL. Chen *et al.* (2019) encontraram MBNI proximal menor entre os pacientes com sintomas de DRFL, como também entre os pacientes que responderam ao tratamento com IBP. Assim, considerou-se esse parâmetro como promissor para prever a resposta ao tratamento, porém, mais estudos são necessários para definir valores de corte, sensibilidade e especificidade (CHEN *et al.*, 2019).

Em resumo, o presente estudo mostra uma população com disfonia crônica e diagnóstico laringoscópico de DRFL com características demográficas, clínicas e laringoscópicas semelhantes aos demais publicados na literatura, assim como uma apresentação de resposta ao tratamento relacionada ao ISR e EAER também concordantes. Reafirma ainda, a imp-pH como ferramenta diagnóstica promissora na DRFL e corrobora o TEA como fator importante e coerente para o diagnóstico de refluxo. Entretanto, não foram correlacionados fatores da imp-pH que possam prever a resposta ao tratamento com IBP sejam relacionados ao ISR ou à EAER. Tais achados podem ser explicados pelas principais limitações do estudo: pequena amostra de pacientes, ausência de um grupo controle e o efeito placebo do IBP. Assim, são necessários mais estudos para definir quais parâmetros da pH-imp poderiam prever a resposta ao tratamento com IBP na DRFL.

6 CONCLUSÕES

A partir do exposto, pode-se concluir que as características demográficas, sintomas clínicos avaliados pelo ISR e achados laringoscópicos do EAER são concordantes aos achados da literatura.

Evidenciou-se uma porcentagem maior de pacientes que responderam clinicamente após 8 semanas de tratamento com IBP quando observada em relação à resposta laringoscópica.

Ao serem avaliados os achados da imp-pH, o TEA mostrou-se coerente entre os exames realizados. Em contrapartida, não foi possível identificar parâmetros da imp-pH preditores de resposta ao tratamento com a supressão ácida através do uso do IBP.

REFERÊNCIAS

- 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.
- AMARASIRI, D. L. Response of the airways and autonomic nervous system to acid perfusion of the esophagus in patients with asthma: a laboratory study. **BMC Pulmonary Medicine**, Kelaniya, v. 13, p. 1-8.
- BECKER, *et al.* First agreement analysis and day-to-day comparison of pharyngeal pH monitoring with pH/impedance monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. **J Gastrointest Surg**, Munich, v. 16, p. 1096-1101, 2012.
- BELAFSKY P. C.; REES, C.G. Laryngopharyngeal reflux: the value of otolaryngology examination. **Curr gastroenterol Repp**, Sacramento, v.10, p. 278-282.
- BELAFSKY, P. C. *et al.* The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). **Laryngoscope**, Hoboken, v. 111, p. 1313-1317, 2001.
- BELAFSKY, P.C. *et al.* Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI). **J Voice**, Philadelphia, v. 16, p. 274-277. 2002.
- BORGES, L. F.; CHAN, W. W.; CARROL, T. L. Dual pH probes without proximal esophageal and pharyngeal impedance may be deficient in diagnosing LPR. **J Voice**, Boston, v. 33, p. 697-703, 2019.
- 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.
- CARROL, T. L. Reflux and the voice: getting smarter about laryngopharyngeal reflux. **Otolaryngol Clin N Am**, Boston, v. 52, p. 723-733, 2019.
- CHEN, S. *et al.* A study of proximal esophageal baseline impedance in identifying and predicting laryngopharyngeal reflux. **J Gastroen Hepatol**, Guangzhou, Article ID-02437, 2019. DOI 10.1111/jgh.14998. Disponível em: <https://doi.org/doi:10.1111/jgh.14998>. Acesso em: 1 ago. 2020.
- CUMPSTON, E. C. *et al.* Dual pH with multichannel intraluminal impedance testing in the evaluation of subjective laryngopharyngeal reflux symptoms. **Otolaryng Head Neck**, Miluawkee, v. 155, p. 1014-1020, 2016.
- 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, 2016.

FONTES, L. H. S.; RODRIGUEZ, T. N. Manual prático de impedâncio-pHmetria esofágica. 1. ed. Editora dos editores, 2020. 72 p.

GYAWALI, C. P. *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. **Gut**, San Louis, v. 67, p. 1351–1362, 2018.

HABERMAN, W. *et al.* Reflux symptom index and reflux finding score in otolaryngologic practice. **J Voice**, v. 26, n. 3, p. 123-127, 2012

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.

KIM, *et al.* Pharyngeal reflux episodes in suspected laryngopharyngeal reflux patients versus healthy subjects. **Larygoscope**, Seoul, 2019. No Prelo.

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. *et al.* Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. **Otolaryng Head Neck**, v. 123, p. 385-388, 2000.

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.* Impact of laryngopharyngeal reflux on subjective and objective voice assessments: a prospective study. **Otolaryngol Head Neck Surg**, Mons, v. 45, p. 45-59, 2016.

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

LEE, Y. C. *et al.* Do laryngoscopic findings reflect the characteristics of reflux in patients with laryngopharyngeal reflux? **Clin Otolaryngol**, Seoul, v. 45, p. 137-143, 2017.

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.

LUNDELL, L. R. *et al.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. **Gut**, Gothenburg, v. 45, n. 2, p. 172-180, 1999.

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.

MAZZOLENI, G. Correlation between oropharyngeal pH-monitoring and esophageal pH-impedance monitoring in patients with suspected GERD-related extra-esophageal symptoms. **Neurogastroenterol Motil**, v. 26, p. 1557–1564, 2014.

MORAES-FILHO, J. P.P. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. **Arq. Gastroenterol**, São Paulo v. 47, n. 1, p. 99-115, 2010.

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

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.

SHAY, S. Twenty-Four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers, Cleveland, **Am J Gastroenterol**, v. 99, p. 1037-1043, 2004

SIFRIM, D. *et al.* Measurement of esophageal nocturnal baseline impedance: a simplified method. **Neurogastroenterol Motil**, v. 26, p. 241-247, 2020

STACHLER, R. J. Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). **Otolaryngol Head Neck Surg**, Detroit, v. 158, p S1-S42, 2018.

WAN, Y. *et al.* LPR: how different diagnostic tools shape the outcomes of treatment. **J Voice**, Madison, v. 28, p. 362-368, 2014.

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

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

Documento	Arquivo	Data e Hora	Assinatura	Situação
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 videonasolaringoscopia 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 (Impedâncio-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 Impedâncio-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 / /