

Refluxo extraesofágico – um desafio diagnóstico

Margarida Aroso Oliveira Costa e Silva

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina – 2015/2016

Refluxo extraesofágico – um desafio diagnóstico

Autor

Margarida Aroso Oliveira Costa e Silva

Estudante 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina – ICBAS

Nº Aluno: 201207576

Orientador

Dra. Sílvia Maria Santos Alves de Carvalho Barrias

Grau Académico: Professora Auxiliar Convidada do ICBAS-UP

Título Profissional: Assistente Hospitalar Graduada do CHP

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Sílvia Barrias, pela disponibilidade e generosidade em aceitar a orientação científica deste trabalho e por todo o apoio na sua realização.

À minha família e ao Marco por me terem dado apoio na tomada de decisão em realizar este curso, por toda a força e apoio prestado nestes anos de percurso académico. Obrigada por estarem presentes nos momentos bons e menos bons. Mãe e Pai, obrigada por terem ajudado a tirar um segundo curso.

Resumo

Introdução: Segundo a Classificação de Montreal, a Doença de Refluxo Gastroesofágico é definida como uma condição em que o refluxo de conteúdo gástrico para o esófago resulta em lesões ou sintomas incômodos persistentes. Apresenta frequentemente sintomas típicos, como pirose e regurgitação. Porém, um subgrupo de doentes apresenta um conjunto de sinais e sintomas que não estão relacionados diretamente com danos ao nível do esófago - manifestações extraesofágicas da Doença de Refluxo Gastroesofágico. A Doença de Refluxo Gastroesofágica atípica compreende principalmente as seguintes manifestações extraesofágicas: tosse crônica, laringite de refluxo, asma associada a refluxo e erosões dentárias.

A Doença de Refluxo Gastroesofágica atípica trata-se de uma patologia com um impacto socioeconômico significativo, com elevados custos diretos (consultas, exames complementares de diagnóstico e medidas terapêuticas) e indiretos (absentismo e perda de produtividade laboral), acrescido de diminuição da qualidade de vida.

Objetivos: O presente artigo tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre o Refluxo Extraesofágico, realçando os aspetos fisiopatológicos, clínicos e o diagnóstico.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados sobre Refluxo Extraesofágico, na base de dados Pubmed-MEDLINE e na revista com maior impacto na área da doença gastrointestinal, denominada *Gastroenterology*.

Desenvolvimento: A doença decorrente do refluxo extraesofágico apresenta uma fisiopatologia complexa, com uma multiplicidade de fatores responsáveis por alterações nos mecanismos de proteção ao refluxo gástrico. A apresentação clínica é variada. Pelo fato de não existirem sintomas típicos em mais de metade dos doentes com sintomatologia extraesofágica, o diagnóstico desta entidade pode ser particularmente difícil. Os exames de diagnóstico disponíveis e a resposta terapêutica são essenciais para avaliar os doentes com clínica sugestiva da patologia.

Conclusão: Devido à elevada prevalência de apresentação atípica de refluxo gástrico, à complexidade dos aspetos fisiopatológicos, à inespecificidade dos sintomas, aliados à limitação e controvérsia do diagnóstico e tratamento, é uma área merecedora de investigação.

Palavras-chave

Doença de refluxo gastroesofágico; refluxo extraesofágico; tosse crónica; asma; laringite de refluxo; erosão dentária; testes de diagnóstico.

Abstract

Introduction: *The Montreal Classification defines Gastroesophageal Reflux Disease as a condition that develops when reflux of the stomach contents causes persisting, troublesome signals and symptoms. Often presents typical symptoms, such as heartburn and regurgitation. However, a subgroup of patients presents a set of signs and symptoms that are not directly related to damage to the level of the esophagus - Extra-esophageal manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. The atypical Gastro-esophageal Reflux Disease mainly comprises the following extra-esophageal manifestations: chronic cough, reflux laryngitis, asthma associated with reflux and dental erosions.*

It is a disease with a significant socio-economic impact, with high direct costs (medical appointments, diagnostic tests and therapeutic measures) and indirect (absenteeism and loss of labor productivity), plus decreased quality of life.

Objective: *This article aims to do a review of Extra-esophageal Reflux, with emphasis on pathophysiology and clinical aspects and diagnosis.*

Methods: *It was performed a research of published scientific articles about Extra-esophageal Reflux in Pubmed- MEDLINE and in the journal with the greatest impact in the area of gastrointestinal disease called Gastroenterology.*

Development: *The Extra-esophageal Reflux Disease has a complex pathophysiology, with a multitude of factors responsible for changes in security mechanisms to gastric reflux. The clinical presentation is varied. Because there are no typical symptoms in more than half of patients with extra-esophageal symptoms, the diagnosis of this entity may be particularly difficult. The diagnostic tests available and the therapeutic response are essential to assess patients with symptoms suggestive of the disease.*

Conclusion: *Due to the high prevalence of atypical presentation of gastric reflux, the complexity of the pathophysiological aspects, the lack of specific symptoms, combined with limitations and controversy of diagnosis and treatment, it is a worthy area of research.*

Key-words

Gastroesophageal reflux disease; extra-esophageal reflux; chronic cough; asthma; reflux laryngitis; dental erosion; diagnostic testing.

Lista de Figuras

Figura nº1: Anatomia da Junção Gastroesofágica	14
Figura nº2: Alterações observadas por laringoscopia em doentes com DRGE.....	24
Figura nº3: Monitorização ambulatória do pH esofágico.....	25
Figura nº4: Impedância Intraluminal Múltipla e pHmetria esofágica combinadas...	27
Figura nº5: Curvas de atividade-tempo da faringe e esófago superior através de cintigrafia com ^{99m} Tc DTPA.....	30

Lista de Tabelas

Tabela I: Definição Global de DRGE segundo o Consenso de Montreal13

Tabela II: Sintomas e manifestações clínicas relacionadas com refluxo
Extraesofágico15

Lista de abreviaturas

DRGE: Doença de Refluxo Gastroesofágico

RGE: Refluxo Gastroesofágico

IBP: Inibidor da Bomba de Protões

E EI: Esfíncter Esofágico Inferior

JGE: Junção Gastroesofágica

REE: Refluxo Extraesofágico

EES: Esfíncter Esofágico Superior

IIM: Impedância Intraluminal Múltipla

LDH: Lactato Desidrogenase

GSAS: *Gastroesophageal Symptom Assessment Scale*

RSI: *Reflux Symptom Index*

CReSS: *Comprehensive Reflux Symptom Scale*

RFS: *Reflux Finding Score*

SI: *Symptom Index*

SSI: *Symptom Sensitivity Index*

SAP: *Symptom Association Probability*

Índice

1. Introdução	11
2. Métodos	12
3. Doença de Refluxo Gastroesofágica	13
3.1 Classificação	13
3.2 Fisiopatologia	13
4. Refluxo Extraesofágico	15
4.1 Prevalência de sintomas extraesofágicos	16
4.2 Fisiopatologia da doença atípica de refluxo gastroesofágico	17
4.3 Manifestações extraesofágicas	19
4.3.1 Tosse crónica	19
4.3.2 Asma	20
4.3.3 Laringite de refluxo	21
4.3.4 Erosão dentária	22
4.3.5 Outras condições extraesofágicas suspeitas	22
4.4 Avaliação do doente e exames de diagnóstico	22
4.4.1 História clínica e terapêutica empírica	22
4.4.2 Exames subsidiários	23
4.4.2.1 Laringoscopia transnasal por fibra ótica	23
4.4.2.2 Monitorização ambulatória do pH esofágico	24
4.4.2.3 Manometria	26
4.4.2.4 Monitorização de impedância intraluminal múltipla...	26
4.4.2.5 Impedância intraluminal múltipla e pHmetria	
esofágica combinadas.....	27
4.4.2.6 Doseamento da pepsina salivar	28
4.4.2.7 Monitorização da bilirrubina esofágica	29
4.4.2.8 Cintigrafia	29
5. Conclusão	31
6. Referências bibliográficas	32

1. Introdução

Para a Doença de Refluxo Gastroesofágico (DRGE), a reunião de Consenso Global de Montreal elaborou um conjunto de definições baseadas na evidência, denominada de Classificação de Montreal. Constituí atualmente a base de avaliação e aconselhamento da DRGE, tendo sido adotada internacionalmente¹. De acordo com esta classificação, DRGE é uma condição que ocorre em consequência do refluxo do conteúdo gástrico proximalmente, resultando em lesões ou sintomas incómodos persistentes. Assim sendo, é fundamental distinguir o Refluxo Gastroesofágico (RGE) fisiológico de DRGE, considerada uma patologia com manifestações mais ou menos típicas².

Os diferentes fenótipos de DRGE englobam a doença de refluxo não erosiva, esofagite de refluxo, esófago de Barrett e manifestações extraesofágicas. A maioria dos doentes não apresenta qualquer alteração no exame endoscópico³.

A DRGE mais comumente cursa com sintomatologia típica, como pirose e regurgitação. São, contudo, conhecidos desde há anos, sintomas e lesões extraesofágicas que se pensa serem resultantes desta patologia, nomeadamente tosse crónica, asma, laringite posterior e erosão dentária⁴.

Pelo facto de não existir sintomatologia típica em mais de metade dos doentes com sintomatologia extraesofágica supostamente resultante da DRGE, o diagnóstico desta entidade pode ser particularmente difícil⁴.

É recomendada a terapêutica empírica com inibidor da bomba de prótons (IBP), bidária durante cerca de 2 meses na avaliação/tratamento inicial do doente com este tipo de sintomatologia extraesofágica. Contudo, um número significativo de doentes não apresenta melhoria com esta abordagem, sendo candidatos a exames subsidiários de diagnóstico específicos⁴.

Devido, à elevada prevalência de apresentação atípica de refluxo gástrico, à complexidade dos aspetos fisiopatológicos, à inespecificidade dos sintomas, aliados à limitação e controvérsia do diagnóstico e tratamento, é uma área merecedora de investigação.

2. Métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada a partir da base de dados eletrônica Pubmed-Medline e da revista com maior impacto na área da doença gastrointestinal, denominada *Gastroenterology*, cujo fator de impacto é 16.72. Foram selecionados 83 artigos, com limitação a publicações em português, inglês e espanhol. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: doença do refluxo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*), refluxo extraesofágico (*extra-esophageal reflux*), tosse crônica (*chronic cough*), asma (*asthma*), laringite de refluxo (*laryngeal reflux*); erosão dentária (*dental erosion*); testes de diagnóstico (*diagnostic testing*).

Os artigos a consultar foram selecionados de acordo com a disponibilidade do artigo completo e com base na revisão dos títulos e dos resumos relacionados com o Refluxo Extraesofágico que contemplassem as palavras-chave.

A pesquisa bibliográfica terminou em Fevereiro de 2016.

3. Doença de Refluxo Gastroesofágico (DRGE)

3.1. Classificação

Para efeitos de sistematização, a Classificação de Montreal divide a DRGE em síndromes esofágicas e síndromes extraesofágicas (tabela I).

Tabela I: Definição Global de DRGE segundo o Consenso de Montreal

Síndromes esofágicas		Síndromes extra-esofágicas	
Síndromes sintomáticas	Síndromes com lesão esofágica	Associações estabelecidas	Associações propostas
<ol style="list-style-type: none"> Síndrome típico de refluxo Dor torácica associada ao refluxo 	<ol style="list-style-type: none"> Esofagite Estenose péptica Esófago de Barrett Adenocarcinoma 	<ol style="list-style-type: none"> Tosse crónica Laringite de refluxo Asma associada ao refluxo Erosões dentárias 	<ol style="list-style-type: none"> Faringite Sinusite Fibrose pulmonar idiopática Otite média recorrente

(Adaptado de Vakil et al.2006¹)

Em relação às síndromes extraesofágicas, consideram-se dois subgrupos, consoante as provas de causalidade evidenciadas: associações estabelecidas e associações propostas. De entre as associações estabelecidas, incluem-se a tosse crónica, a laringite de refluxo, asma associada ao refluxo e erosões dentárias. No grupo das associações propostas incluem-se a faringite, sinusite, fibrose pulmonar idiopática e otite média recorrente¹.

3.2. Fisiopatologia de DRGE

O refluxo gastroesofágico ocorre em condições fisiológicas, nomeadamente em consequência do relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (EEI). Quando existe exposição excessiva para a mucosa esofágica, estamos perante DRGE⁴.

Em condições normais, este refluxo é prevenido sobretudo pela junção gastroesofágica (JGE), zona anatomicamente complexa, que inclui um conjunto de componentes: EEI, diafragma crural, ligamento frenoesofágico e ângulo de His (Figura nº1). Cada um dos componentes opera

sob condições específicas, e é a soma destes que cria a função global de JGE como barreira antirrefluxo. Quanto maior for a disfunção dos mecanismos individuais, pior a integridade global da barreira antirrefluxo da JGE⁴.

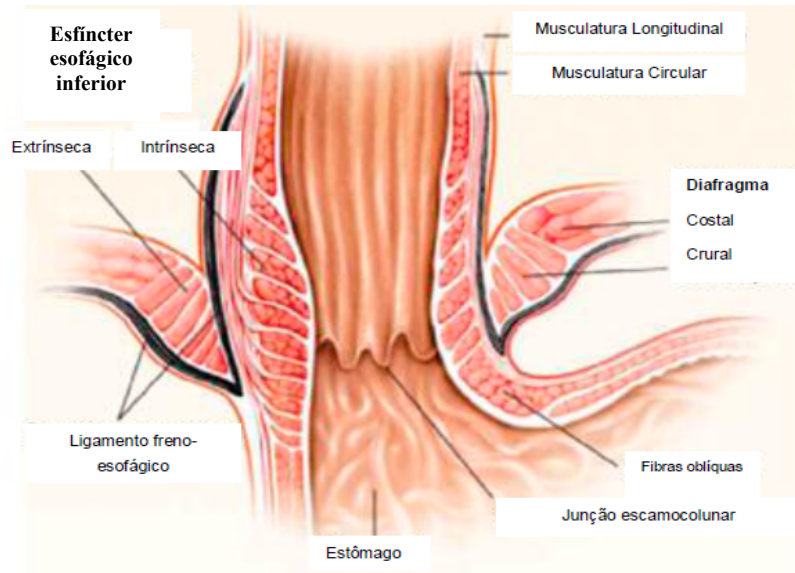


Figura nº1: Anatomia da Junção Gastroesofágica. (Adaptado de Mittal et al.⁵)

Contribuem para a etiologia desta patologia as seguintes condições:

- Hipotensão ou exagero do relaxamento transitórios do EEI. Estes fatores podem ser afetados pela distensão gástrica, pressão intraabdominal, fatores hormonais, medicações (ex. bloqueadores canais cálcio, nitratos), certos tipos de alimentos (ex. gorduras) e álcool⁴;
- Hérnia do Hiato. Vai condicionar a perda da ação do diafragma crural, como mecanismo antirrefluxo e podendo o saco hiatal funcionar como reservatório de conteúdo gástrico^{6,7};
- Bolsa Ácida. Refere-se à zona mais externa do conteúdo gástrico, sendo mais ácida conforme demonstrado por pHmetria^{8,9};
- Obesidade abdominal. Induz um aumento da pressão abdominal e gradiente de pressão através da JGE¹⁰;
- Motilidade Gástrica. O atraso do esvaziamento gástrico e as alterações da clearance esofágica também são considerados fatores de risco para esta patologia^{10,11,12}.

Os fatores de risco para desenvolvimento de DRGE que têm sido comumente associados a DRGE incluem: tabagismo, idade, história familiar de doenças gastroesofágicas¹³. Nilson et al¹³, demonstraram não existir uma forte relação entre café e chá, e DRGE.

4. Refluxo Extraesofágico

O refluxo extraesofágico (REE) apresenta numerosos sinónimos na literatura médica, nomeadamente refluxo laringofaríngeo, refluxo gastrofaríngeo, refluxo atípico, todos se referindo à presença de conteúdo gástrico refluído ao nível laringofaríngeo. A DRGE atípica apresenta um grande espetro de manifestações (tabela II), na sua maioria relacionadas com o sistema respiratório superior e inferior¹⁴.

Tabela II: Sintomas e manifestações clínicas relacionadas com refluxo extra-esofágico.

Sintomas	Condições
Disfonia crónica	Laringite de refluxo
Disfonia intermitente	Estenose subglótica
Fadiga vocal	Carcinoma da laringe
Produção excessiva de muco faríngeo	Úlcera de contato e granulomas
Gotejamento pós-nasal	Estenose glote posterior
Tosse crónica	Laringospasmo paroxístico
Disfagia	Movimento paroxístico das cordas vocais
Globus	Globus faríngeo
Obstrução intermitente da via aérea	Nodulos nas cordas vocais
Roncos	Degeneração polipóide
	Laringomalacia
	Leucoplaquia recorrente
	Síndrome morte súbita infantil
	Sinusite
	Otite média
	Apneia do sono
	Exacerbação de asma

(Adaptado de koufman et al¹⁴)

Quanto à frequência dos sintomas, estes podem ser intermitentes ou persistentes com crises de agravamento. O REE pode ainda ser responsável por um número considerável de casos de apneia infantil¹⁴.

A classificação de Montreal descreve a tosse crónica, asma, laringite e erosão dentária como associações estabelecidas com DRGE¹. Estes sintomas podem ocorrer concomitantemente com os sintomas típicos ou de forma isolada¹.

A Classificação de Montreal enfatiza quatro princípios quanto às síndromes extraesofágicas¹:

1. Associação entre DRGE e síndromes extraesofágicas;
2. Ocorrem com frequência em concomitância com as manifestações típicas;
3. Podem ter causa multifatorial e a DRGE é um fator de agravamento;
4. Os dados que suportam um benefício significativo de terapia antirrefluxo para estas síndromes são escassos.

A maioria dos doentes com manifestações extraesofágicas de DRGE apresenta sintomas diurnos, e uma motilidade esofágica funcional¹⁴.

4.1. Prevalência de Sintomas Extraesofágicos

Aproximadamente 20-60% dos doentes com DRGE apresentam sintomas ao nível da cabeça e pescoço sem pirose considerável¹⁵. A prevalência de sintomas é difícil de determinar devido ao défice de critérios *gold standard* para associação entre sintomas atípicos e DRGE. Não existe um valor de pH que prediga uma associação entre refluxo e sintomas extraesofágicos¹⁶.

O estudo ProGERD¹⁷, que analisou a prevalência de manifestações extraesofágicas em DRGE, estimou que 32,8% dos doentes que apresenta DRGE também tem sintomas extraesofágicos. Os distúrbios extraesofágicos foram detetados em 34,9% de doentes que tinham doença de refluxo erosiva e em 30,5% em doentes com doença de refluxo não erosiva. Das várias manifestações extraesofágicas analisadas, a tosse crónica, alterações laríngeas e dor torácica estavam significativamente associadas a doentes com doença de refluxo erosiva.

As alterações laríngeas foram detetadas em 10,4% dos doentes e estavam significativamente relacionadas com a idade, duração de DRGE e obesidade. Inesperadamente, uma relação inversa entre tabagismo e alterações laríngeas foi observada. A tosse crónica atribuída a DRGE é estimada em 13% e asma em 4,8%¹⁷.

Pace et al. (2008)¹⁸ realizaram uma revisão sistemática que demonstrou uma forte associação entre a prevalência de DRGE e erosão dentária. A prevalência de erosão dentária em doentes com DRGE foi de 24%. A prevalência de DRGE em doentes com erosão dentária é de 32,5%.

Numa revisão sistemática de 28 estudos, Havemann et al. (2007)¹⁹ concluíram que a prevalência de sintomas de DRGE em doentes com asma é de 59,2%. Adicionalmente, a prevalência de asma em indivíduos com DRGE é de 4,6%.

A prevalência de tosse crónica é variável consoante os estudos e a sua estimativa não é linear, dado que a etiologia da tosse pode ser multifatorial¹⁷. Poe et al. (2003)²⁰ descrevem que a DRGE é o fator principal de tosse crónica em 13% de indivíduos, enquanto que em 56% de indivíduos com tosse crónica, a DRGE era um fator contribuidor.

É difícil concluir sobre a causalidade entre a DRGE e as manifestações extraesofágicas, isto é se a DRGE leva a doença extraesofágica ou se as duas condições coexistem e são diagnosticadas simultaneamente¹⁷.

O género feminino, idade, a severidade e duração de DRGE superior a 1 ano, obesidade e tabagismo parecem ser fatores de risco para a ocorrência de manifestações extraesofágicas²¹.

4.2. Fisiopatologia da Doença atípica de Refluxo Gastroesofágico

No que respeita ao refluxo gastroesofagofaríngeo, temos de considerar o mecanismo de proteção resultante da alta pressão basal do esfíncter esofágico superior (EES), prevenindo a passagem do conteúdo para a faringe e laringe²². Além disso, a pressão do EES eleva-se quando o refluxo distal resulta em aumento da pressão intraesofágica. A faringe e via aérea superior estão protegidas pelo reflexo de fecho esofagoglótico, o qual protege a via aérea de contactar com o material refluído a nível proximal²³. Adicionalmente, o ato de engolir ou tossir funciona como mecanismo de limpeza do material refluído que rompe a barreira do EES. Estes mecanismos geralmente previnem o material refluído de violar o espaço laríngeo e faríngeo, e causar conseqüentemente sintomas e danos teciduais. A perturbação de um destes mecanismos de defesa pode levar ao desenvolvimento de sintomas pulmonares, laríngeos e faríngeos²⁴.

O refluxo do conteúdo gástrico contribui para a doença extraesofágica por via direta (contacto/aspiração) ou indireta (mediado pelo nervo vago)¹⁵.

A estimulação direta da faringe e laringe pode incitar uma resposta traqueal ou brônquica como a tosse – Teoria de refluxo^{25,26}.

Indiretamente, o refluxo a nível do esófago pode produzir manifestações extraesofágicas através da estimulação vagal ou estimulação do reflexo central da tosse²⁵. O esófago e a árvore brônquica partilham uma origem embrionária comum, justificando esta partilha de inervação neural via nervo vago. Adicionalmente, a variação de gradiente de pressão entre as cavidades

abdominal e torácica durante o ato de tossir podem levar a um ciclo vicioso entre tosse e refluxo – Teoria de reflexo^{21,26}.

Paterson et al. (2009)²⁷ estudaram o nível de taquicininas na saliva de doentes asmáticos ou com tosse crónica e DRGE. Uma das principais conclusões deste estudo foi a observação de níveis elevados de Substância P e Neuroquinina A na saliva destes doentes. Estes resultados sugerem que o RGE pode contribuir para a inflamação da via aérea, possivelmente por estimulação nervosa sensorial e subsequente libertação de taquicininas no trato respiratório. Taquicininas têm sido implicadas na indução da contração do músculo liso, secreção das glândulas mucosas, permeabilidade vascular e estimulação e recrutamento das células inflamatórias²⁷.

A discrepância entre a elevada frequência de DRGE em doentes com sintomas extraesofágicos e a baixa eficácia dos tratamentos ácidossupressores para controlo dos mesmos, sugere que sintomatologia não se deve apenas ao refluxo ácido²⁸. A aspiração do conteúdo gástrico não ácido, com pepsinogénio, pepsina, enzimas pancreáticas e sais biliares, é também reportado como causa para a sintomatologia respiratória²⁹.

Mertens et al. (2010)³⁰ descreveram que as células epiteliais brônquicas de doentes que estão sob tratamento com IBP, promovem o aumento da produção de IL-8 como resposta à exposição ao conteúdo gástrico. Os autores sugerem que o material refluído em doentes tratados com IBP pode na mesma induzir resposta inflamatória pulmonar, devendo-se possivelmente à resposta a agentes microbianos ou endotoxinas do conteúdo gástrico.

A pepsina, sob forma inativa, mas estável a um pH 7-8, entra na célula por endocitose, sofrendo depois reativação no interior da mesma, sob um pH inferior a 5. Através da sua atividade proteolítica, digere as estruturas que mantêm a coesão entre as células. Também causa danos a nível mitocondrial e no complexo de golgi. Interfere com as vias de expressão de genes que estão implicados na toxicidade celular, e induz a produção e libertação de mediadores inflamatórios nos tecidos hipofaríngeos sob condições não ácidas³¹. A pepsina, não ácida endocitada, pode iniciar uma inflamação da mucosa hipofaríngea através da expressão das mesmas citocinas inflamatórias que estão presentes na esofagite de refluxo ácido: IL1, IL6, IL8, IL1F10, TNF^{32,33}.

Bortoli et al. (2012)³⁴, compararam as características do refluxo laringofaríngeo de vários doentes, e detetaram uma característica comum em todos: a presença de gás. Tem sido proposto que o refluxo gasoso carregue partículas aerossolizadas contendo hidrogénio e pepsina, capazes de causar sintomas no esófago proximal e mucosa faríngea/laríngea. A microaspiração de

partículas aerossolizadas ácidas cria uma nuvem concentrada de vapor ácido que entra nas vias aéreas.

4.3. Manifestações Extraesofágicas

4.3.1. Tosse Crônica

Por mais de 30 anos, a DRGE tem sido considerada causa de tosse crônica, isoladamente ou em associação com patologia nasal e/ou asma³⁵. Contudo, apesar de alguns doentes apresentarem alívio dos sintomas com medicação supressora de ácido, a maioria não, e os mesmos resultados sucedem-se em vários estudos³⁶.

Os mecanismos pelos quais o RGE pode levar a tosse, incluem: a estimulação direta dos terminais nervosos ao nível da laringe (refluxo laringofaríngeo) e/ou brônquios (microaspiração); a estimulação indireta por ativação das vias neurais (reflexo esófagobrônquico)³⁶.

A estimulação direta tem ganho bastante atenção nos últimos anos, sobretudo desde o desenvolvimento da monitorização combinada de impedância intraluminal multicanal– pH (IIM-pH), permitindo que todo o tipo de refluxo, líquido ou gás, ácido ou não ácido, seja detetado. Alguns investigadores detetaram sinais de refluxo ao nível faríngeo em doentes com tosse crônica³⁶. Evidência em suportar o mecanismo de microaspiração é menos robusta^{37,38}.

A estimulação indireta, devida à convergência das fibras nervosas esofágica e da via aérea, parece ter uma grande associação temporal: a tosse que precede o refluxo ocorre mais frequentemente do que seria esperado (mais de 50%)³⁶. Smith et al. (2010)³⁹, estudando a relação temporal entre tosse crônica e um episódio de refluxo, verificaram que 70% dos doentes apresentavam uma relação temporal entre ambas variáveis numa janela de tempo de 2 minutos. Detetaram também que é igualmente frequente o refluxo se seguir à tosse, e a tosse se seguir ao refluxo. 72% dos doentes analisados com tosse crônica exibiram umas destas relações e um terço destes doentes exibiram ambas.

Uma vez que a tosse induz episódios de DRGE, um ciclo perpetuador tosse-RGE parece estar envolvido na fisiopatologia da tosse crônica: refluxo provoca tosse e a tosse amplifica o refluxo através do aumento da pressão transdiafragmática ou por indução do relaxamento do EEI⁴⁰.

A resposta ao tratamento antirrefluxo parece ser altamente preditivo (aproximadamente 91%) da causa de tosse crônica ser DRGE. Quando laringoscopia, broncoscopia e exames

imagiológicos são normais, assume-se que DRGE causou tosse por estimulação do reflexo esófagobrônquico². O caráter e o período de tosse não são fatores preditivos da causa envolvida⁴¹.

4.3.2. Asma

Asma induzida por DRGE é suspeitada em doentes que apresentam o primeiro episódio na idade adulta e dificuldade no seu controlo com medicação. A presença de pirose e/ou regurgitação antes dos eventos asmáticos deve também levar à suspeita desta relação⁴².

Um significativo número de doentes com asma exhibe sintomas típicos de DRGE, como pirose⁴³. Um estudo realizado por Kiljander et al. (1999)⁴⁴ detetou que 35% dos doentes asmáticos estudados não tinham sintomas típicos de refluxo mas este era detetado através de monitorização de pH esofágico durante 24 horas.

O desenvolvimento de asma na DRGE deve-se aos dois mecanismos já previamente explicados: a *teoria de refluxo* e *teoria de reflexo*⁴⁵.

Segundo a *teoria de refluxo*, o RGE leva à libertação de mediadores proinflamatórios (ex. citocinas T-helper tipo 1), o que leva ao aumento da resistência da via aérea e inflamação⁴⁶ e observa-se a nível histológico uma infiltração abundante de neutrófilos⁴⁷. Para determinar o efeito de ácido num modelo vivo humano, Mise et al. (2010)⁴⁸ avaliaram o impacto do refluxo na fisiologia pulmonar, e detetaram que nos doentes com DRGE, existia um pH baixo nos alvéolos pulmonares periféricos e elevada concentração de lactato desidrogenase (LDH) no aspirado broncoalveolar⁴⁸.

A acidificação do esófago inferior leva a resposta exagerada da via aérea e contração das fibras musculares brônquicas, confirmando que a *teoria de reflexo* também é responsável pelo desenvolvimento de asma em doentes com DRGE⁴⁵.

A medicação para controlo de asma e mecanismos associados à asma parecem aumentar o RGE. Medicamentos como os agonistas dos recetores β -2 adrenérgicos ou dimetilxantinas (ex. teofilina) relaxam a musculatura lisa, incluindo o EEI, permitindo o refluxo gástrico. Quanto a causas mecânicas, o padrão obstrutivo de asma leva ao aumento da pressão negativa intratorácica pleural, que por sua vez leva ao aumento da pressão diafragmática. Este aumento da pressão diafragmática leva ao refluxo do conteúdo gástrico através do EEI devido às diferenças de pressão.⁴⁹

Os doentes diagnosticados com asma têm um risco aumentado de diagnóstico de DRGE subsequente, geralmente nos três anos seguintes, mais notavelmente durante o primeiro ano⁵⁰.

4.3.3. Laringite de Refluxo

A avaliação laringoscópica inicial leva à suspeita de DRGE como etiologia para os sintomas laringofaríngeos. O exame laríngeo nestes doentes pode mostrar desde alterações subtis a dramáticas. Vários sinais observados através da laringoscopia são atribuídos a DRGE, nomeadamente^{51,52}:

- Edema e hiperemia da laringe, laringite posterior;
- Hiperemia e hiperplasia linfoide da faringe posterior;
- Alterações interarritenoideas;
- Nódulos/granulomas das cordas vocais;
- Úlceras de contato;
- Pólipos laríngeos;
- Edema de Reink;
- Estenose subglótica;
- Estenose posterior da glote;

Bulmer et al. (2010)⁵³ compararam os efeitos causados pelo ácido e pepsina do conteúdo gástrico nos diferentes tecidos laríngeos. Os tecidos mais afetados parecem ser a mucosa subglótica e as cordas vocais, enquanto os tecidos menos afetados são a comissura posterior e a mucosa ventricular.

A mucosa laríngea é composta por epitélio respiratório e escamoso. O muco produzido pelas células goblet do epitélio respiratório e as mucinas intermembranares associadas ao epitélio escamoso, ajudam a proteger ambos epitélios dos danos causados pelo refluxo gástrico. A mucosa das cordas vocais, sendo por natureza escamosa, seria expectável que fosse mais resistente⁵³. Contudo, é reconhecido que as cordas vocais são afetadas pelo refluxo⁵⁴. Isto pode estar relacionado, em parte, pela função vocal da laringe juntamente com a função esfíncteriana das pregas vocais. É também reconhecido que a mucosa laríngea sujeita a fatores de stress pode levar a metaplasia epitelial com alteração dos mecanismos protetores expressos na mucosa⁵³. Também no mesmo estudo realizado por Bulmer et al. (2010)⁵³, verificou-se que os tecidos da laringe são geralmente resistentes a danos sob pH 4, mas são danificados aquando da presença de

pepsina sob o mesmo valor de pH. Isto sugere que na DRGE atípica, o material refluído acima de pH 4 também se pode tornar prejudicial.

4.3.4. Erosão Dentária

A erosão dentária consiste na perda progressiva de tecido dentário resultante da exposição de ácido nos dentes⁵⁵. O número de doentes com erosão dentária é superior nos doentes com sintomas de refluxo⁵⁶.

Para além dos mecanismos, já descritos como protegendo do refluxo, a ação tampão da saliva neutraliza o ambiente, protegendo contra o efeito do ácido na desmineralização dentária⁵⁷.

O ácido refluído ataca inicialmente a superfície palatina dos incisivos superiores; num segundo tempo, ocorre erosão da superfície de oclusão dos dentes posteriores de ambas as arcadas. A superfície labial e bucal é apenas afetada pela erosão se o refluxo ácido persiste por um longo período de tempo. Também a força de passagem do material refluído, da faringe para a boca, pode influenciar a severidade da erosão dentária⁵⁸. Também a frequência de regurgitação e duração do RGE influencia a severidade desta condição⁵⁹.

4.3.5 Outras Condições Extraesofágicas Suspeitas

Ainda não está esclarecido se o RGE é um fator causal ou exacerbador da patogénese de sinusite, fibrose pulmonar, faringite ou otite média recorrente. Os estudos epidemiológicos mostram uma modesta relação entre estas condições em doentes com esofagite de refluxo¹.

Continua também por esclarecer se o RGE tem algum papel interveniente nos episódios de apneia obstrutiva do sono¹. Uma elevada prevalência de DRGE tem sido observada em doentes com apneia obstrutiva do sono, mas mantém-se a incerteza se os episódios de refluxo são fatores precipitantes de episódios de apneia⁶⁰.

4.4. Avaliação do Doente e Exames Diagnósticos

4.4.1. História Clínica e Terapêutica Empírica

Uma cuidadosa colheita da história clínica é importante, nomeadamente de sintomas como rouquidão, tosse, disfasia, sensação crónica de corpo estranho ou dor. Fatores, já atrás descritos e que possam ter influencia no refluxo gastroesofágico devem ser pesquisados (ex.

obesidade, dieta rica em gorduras, abuso de álcool, uso de bloqueadores canais de cálcio, nitratos)⁴.

É importante que o clínico saiba avaliar o significado potencial de uma rouquidão ou de uma laringite. Geralmente são sintomas/sinais que resolvem espontaneamente. Rouquidão persistente ou progressiva, que se mantém durante 2 a 3 semanas requer observação da laringe e faringe para despiste de neoplasia ou de outras condições potencialmente graves. Refluxo laringofaríngeo deve ser suspeitado quando a história clínica ou os achados iniciais são sugestivos⁶¹.

Existem várias escalas para avaliação de sintomas da DRGE sobretudo utilizadas em estudos sistematizados, e que permitem avaliar as várias dimensões desses sintomas

sob o ponto de vista do doente⁶²: *Gastroesophageal Symptom Assessment Scale (GSAS)*⁶³, *Reflux Symptom Index (RSI)*⁵⁴ e *Comprehensive Reflux Symptoms Scale (CReSS)*, a qual deriva da GSAS em combinação com a RSI⁶⁴.

Após a avaliação inicial, o clínico deve tratar o refluxo laringofaríngeo com IBP durante dois a três meses. Outros exames, nomeadamente a monitorização da impedância e do pH apenas são realizados se os sintomas do doente persistirem ou piorarem após três meses de tratamento⁶¹.

Os testes utilizados atualmente para a deteção de refluxo em doentes com sinais/sintomas laringofaríngeos são insuficientes devido à fraca sensibilidade/especificidade e geralmente não predizem a resposta ao tratamento¹⁵.

4.4.2 Exames Subsidiários

Existem vários exames subsidiários que podem ser utilizados neste grupo de doentes de acordo com o tipo de sintoma/sinal em questão.

4.4.2.1. Laringoscopia Transnasal por Fibra Ótica

O exame laríngeo de doentes suspeitos de DRGE pode apresentar uma série de alterações, como demonstra a figura nº2, nomeadamente: edema e eritema da mucosa laríngea, pólipos nas cordas vocais e úlceras na farínge⁵².

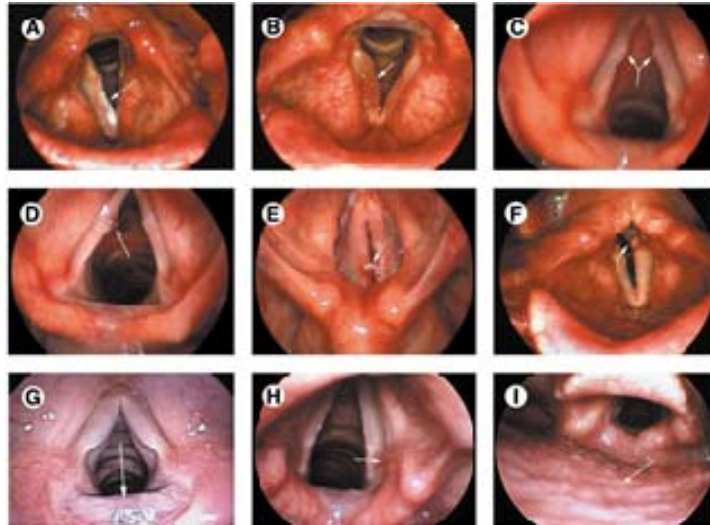


Figura nº2: Alterações observadas por laringoscopia em doentes com DRGE. A-Leucoplaquia; B- Edema de Reinke; C- Nódulos bilaterais nas cordas vocais; D- Pólipo hemorrágico na corda vocal; E- Eritema da corda vocal; F- Granuloma na corda vocal; G- Barra interaritnoidea; H- Eritema da parede medial do aritenóide; I- Parede posterior da laringe em forma de “pedra de calçada”. Adaptado de Vaezi et al (2003)⁵².

A *Nine-item Reflux Finding Score* (RFS) é uma das escalas mais utilizadas para pesquisa de REE, documentando achados físicos associados a refluxo laringofaríngeo através de uma escala *standardizada*. Inclui 8 achados laringoscópicos: edema subglótico, edema ventricular, eritema, edema das cordas vocais, edema laríngeo difuso, hipertrofia da comissura posterior, granuloma ou granulação do tecido, e espessamento do muco endolaríngeo. A pontuação varia de 0 (bom) a 26 (mau), sendo sugerido pelos autores que uma pontuação superior a 7 significa presença de refluxo laringofaríngeo com um intervalo de confiança de 95%⁶⁴.

A parede posterior do cricoide, as cordas vocais e a parede medial aritenoideia são os locais mais específicos para as alterações associadas a DRGE⁶⁵.

4.4.2.2. Monitorização Ambulatória do pH Esofágico (pHmetria)

A definição mais aceite para RGE durante a monitorização de pH consiste na descida rápida, dentro de 30 segundos, do pH intraesofágico para valores inferiores a 4 (Figura nº3)⁶⁶.

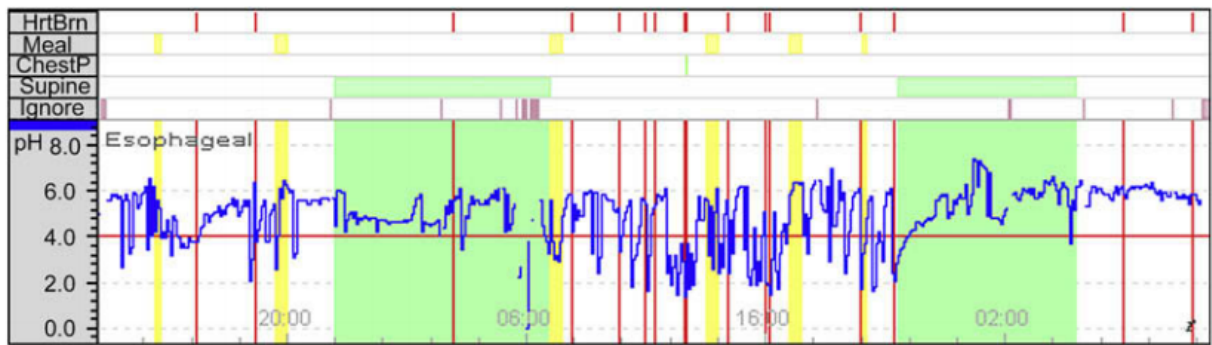


Figura nº3: Monitorização ambulatória do pH esofágico. Os episódios de refluxo gástrico são identificados pela descida rápida de pH a baixo de 4 ao nível do esófago. Fonte: Hong et al. (2009)⁶⁶.

O parâmetro mais frequentemente usado para quantificar a exposição do esófago ao ácido é a percentagem de tempo, que pode ser avaliada através de pHmetria. O estudo convencional consiste na monitorização contínua do pH no esófago distal, através da colocação de um cateter nesse local, mantendo a rotina diária. Em doentes com manifestações atípicas de DRGE, o cateter é geralmente colocado ao nível do esófago proximal ou hipofaringe. Atualmente tem-se desenvolvido um novo teste, denominado *ResTech pH cateter* ou *Dx-pH* (*Respiratory Technology Corp., San Diego, CA*), cuja sensibilidade é superior e minimamente invasivo para a deteção de refluxo ácido na orofaringe posterior, através da colocação de um cateter ao nível da orofaringe⁶⁷.

Vários estudos demonstram claramente que a monitorização ambulatória do pH durante 24 horas não é um teste *gold standard* para diagnosticar as manifestações extraesofágicas secundárias a DRGE, nomeadamente devido à falha em detetar refluxo não ácido (pH>4). A monitorização do pH ao nível da hipofaringe e esófago proximal têm sensibilidades de 40% e 55% respetivamente⁶⁸.

Falsos positivos contabilizados como episódios de refluxo podem-se dever à ingestão de alimentos ácidos ou a flutuações do pH em torno do valor 4. Estas flutuações do pH estão associadas ao movimento do corpo, respiração ou mudança da posição do eléctrodo que ocorre durante o ato de deglutição ou fonação⁶⁹.

Vaezi et al. (2003)⁵² sugere que a especificidade baixa leva ao sobrediagnóstico de refluxo como causa da patologia.

Para além da monitorização do pH, outros índices podem correlacionar os sintomas do doente (típicos ou atípicos) ao refluxo observado durante a monitorização. Os principais índices utilizados incluem o *Symptom Index* (SI), *Symptom Sensitivity Index* (SSI), e *Symptom Association Probability* (SAP)⁶⁶.

O SI corresponde à percentagem de episódios de sintomas que estão relacionados com o refluxo, sendo calculados pela seguinte fórmula: $(N^{\circ} \text{ episódios sintomáticos relacionados com pH inferior a 4} / N^{\circ} \text{ total de episódios sintomáticos}) \times 100$. Este índice é considerado positivo quando igual ou superior a 50%⁶⁶.

O SSI também inclui o número de eventos de refluxo, sendo calculado pela seguinte fórmula: $(N^{\circ} \text{ episódios sintomáticos relacionados com pH inferior a 4} / N^{\circ} \text{ total de episódios de refluxo}) \times 100$, considerando-se positivo se maior ou igual a 10%⁶⁶.

O índice mais recente e científico é o SAP. O seu cálculo é efetuado dividindo a gravação realizada do pH durante 24 horas, por segmentos de 2 minutos. Em cada um desses segmentos, verifica-se se a existência de eventos de refluxo coincide com a reportação de sintomas. A associação entre os episódios de refluxo e sintomas é depois calculada utilizando o *teste de Fischer*. Um SAP superior a 95% é considerado positivo, sugerindo que os sintomas reportados pelo doente são secundários ao refluxo⁶⁶.

4.4.2.3. Manometria

Através da manometria, é possível medir a pressão do lúmen esofágico e esfíncteres, e depende da atividade neuromuscular. A manometria de alta resolução envolve um grande número de sensores de pressão, permitindo que a pressão intraluminal seja um continuum espacial ao longo do esófago⁷⁰. Este exame revela a ação dinâmica do EES, o carácter segmentar da peristalse esofágica e a anatomia funcional da junção gastroesofágica⁷¹.

Apesar de DRGE não ser uma indicação para manometria esofágica, a sua combinação com a monitorização da impedância multicanal permitiu uma análise mais precisa de episódios de refluxo e motilidade esofágica⁷⁰. Na DRGE, a manometria esofágica é particularmente importante para avaliar a posição dos esfíncteres previamente à colocação do elétrodo de pHmetria⁶⁸.

4.4.2.4. Monitorização da Impedância Intraluminal Múltipla (IIM)

A impedância é uma medida da resistência total à corrente alternada⁶⁶. Este exame consiste na medição simultânea da impedância através de um cateter, com múltiplos registos ao nível intraluminal, permitindo a deteção de RGE baseada em alterações de resistência da corrente elétrica entre dois elétrodos, quando um líquido ou gás se move entre eles⁷².

A impedância da corrente elétrica fornecida entre dois elétrodos depende da condutividade elétrica do ambiente em torno dos elétrodos. Assim, substâncias com alta

concentração iónica como um líquido, apresentam elevada condutividade e baixa impedância. Por oposto, substâncias com baixa concentração iónica como o gás, têm baixa condutividade e elevada impedância⁶⁶. A diferença no padrão de condutividade elétrica de líquido, gás ou mistura (líquido-gás) permite a distinção dos conteúdos no lúmen, enquanto as alterações na sequência de impedância ao longo do segmento permitem reconhecer a direção do fluxo intraluminal⁷³. O refluxo de gás gastroesofágico é detetado como um rápido aumento da impedância esofágica em pelo menos 2 canais⁷⁴.

A impedância tem uma sensibilidade de 90% para refluxo gastroesofágico⁶⁹, detetando pequenos volumes de líquido, mas não estima o volume de material refluído⁷⁵. Falsos negativos podem ser observados em eventos de refluxo que ocorrem logo após um ato de deglutição⁶⁹. Para os doentes a tomar medicação supressora de acidez, a decisão de manter ou retirar este tipo de medicação para realizar o estudo é controversa⁶⁶.

4.4.2.5. Impedância Intraluminal Múltipla e pHmetria Esofágica Combinadas (IIM-pH)

A monitorização IIM-pH, considerada a técnica de monitorização de refluxo mais sensível, pode detetar e caracterizar vários tipos de refluxo esofágico segundo as propriedades físicas (i.e. líquido, gás, misto), propriedades químicas (i.e. ácido ou não-ácido), a duração e distância percorrida pelo material refluído e características de clearance (Figura nº4). Este teste tem vindo a tornar-se o *gold standard* para clarificação dos mecanismos refratários aos IBP⁷⁶.

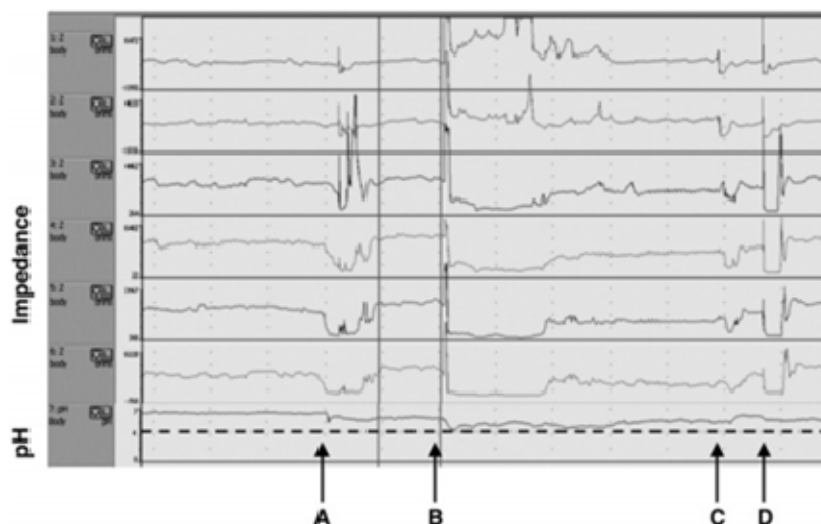


Figura nº4: Impedância Intraluminal Múltipla e pHmetria esofágica combinadas. Impedância é medida em 6 canais. O último canal mede o pH. Em A e B, foram registados episódios de refluxo gastroesofágico de conteúdo gasoso e líquido (impedância aumenta e depois diminui). Em C e D, foram registadas alterações da impedância induzidas pelo ato de engolir sem (C) e com (D) ar. (Adaptado de Kahrillas, 2008⁷²)

Num estudo Europeu realizado por Bajbouj et al.(2007)⁷⁶, que incluiu 41 doentes com sintomas atípicos suspeitos de DRGE, foram avaliados por endoscopia, IIM-pH, pHmetria e monitorização de impedância. 63,4% dos doentes tinham alterações patológicas com qualquer tipo de exame. O exame que mais diagnosticou RGE foi IIM-pH durante 24 horas (61%), seguido da monitorização por impedância (48,8%), pHmetria distal (29,3%), endoscopia (22,8%), e por último, pHmetria proximal (17,1). Este estudo também confirmou a redução da sintomatologia após a introdução de IBP. Todos os doentes que tiveram resposta positiva a IBP e 25% dos doentes com resposta negativa a IBP demonstraram alterações através de IIM-pH. O RGE continuava a ocorrer em doentes sob tratamento, sendo a maioria dos episódios não ácidos.

Um estudo negativo de IIM-pH tem um poder maior em excluir doença de refluxo que a monitorização de pH *standard*⁷⁷.

4.4.2.6 Doseamento da Pepsina Salivar

Uma vez que a pepsina é apenas produzida no estômago, a sua deteção ao nível laringofaríngeo é um marcador específico de refluxo gástrico³¹.

O doseamento da pepsina na saliva deteta o refluxo gastroesofagofaríngeo, fornecendo uma forma não invasiva e conveniente de aceder ao refluxo gástrico a nível proximal. Uma vez que o doseamento não está dependente do pH, este teste pode ser usado em doentes que estão sob efeito de medicação supressora de acidez, não sendo necessário interromper a medicação⁷⁸.

A deteção desta enzima pode ser realizada através de testes enzimáticos, mas são sobretudo utilizados testes imunológicos com o auxílio de anticorpos mono e policlonais, os quais podem ajudar a elucidar o mecanismo de dano da via aérea superior⁷⁸.

Hayat et al.(2015)⁷⁹ realizaram um estudo cujo objetivo foi estabelecer valores de pepsina salivar em indivíduos saudáveis e doentes com sintomas associados a refluxo. Os autores detetaram que a pepsina pode estar presente tanto em indivíduos saudáveis como sintomáticos, sobretudo após as refeições; a maioria dos indivíduos saudáveis tem concentrações de pepsina salivar inferior a 200 ng/ml, enquanto doentes sintomáticos têm concentrações superiores.⁷⁹ Um valor *cut-off* (concentração de pepsina superior a 210 ng/ml) aumenta a probabilidade de ter DRGE de 50% para mais de 90%⁸⁰.

Kim et al.(2008)⁸¹ estudaram se o doseamento da pepsina na saliva poderia ser útil em doentes com manifestações extraesofágicas de DRGE. Demonstraram que o doseamento tem uma sensibilidade de 89% e especificidade de 68 % para este tipo de doentes.

A sensibilidade e especificidade do doseamento da pepsina salivar está longe de ser perfeita, mas possui a vantagem de ser um teste não invasivo e barato⁷⁹.

4.4.2.7 Monitorização da Bilirrubina Esofágica

A monitorização da bilirrubina esofágica deteta o refluxo duodenogastroesofágico através das propriedades óticas da bilirrubina. É realizada uma medição contínua da concentração de bilirrubina no esófago para detetar o refluxo de conteúdo duodenal. É geralmente necessário a utilização de uma dieta líquida especial dado que a dieta sólida pode causar artefactos na leitura pela cápsula espectrofotométrica⁶⁹.

Nota: a bilimetria foi utilizada até há uns anos atrás para avaliação do refluxo não ácido, sendo que hoje em dia foi substituída pela impedanciometria já referida.

4.4.2.8 Cintigrafia

A cintigrafia de refluxo avalia qualquer presença de conteúdo gástrico ao nível do esófago inferior, faringe e pulmão após ingestão de fórmulas ou alimentos marcados com tecnécio 99 (Tc-99m), permitindo investigar a presença de refluxo ácido ou não ácido⁸² (Figura nº 5).

Também pode avaliar o tempo de esvaziamento gástrico, cujo atraso pode ser fator de risco para DRGE. Não está dependente da medição da acidez do material refluído⁸².

Segundo um estudo sobre a utilidade da cintigrafia no refluxo extraesofágico realizado por Gregori Falk et al.(2015)⁸³, a elevação da curva atividade-tempo do radionuclídeo TC-99m DTPA gastroesofágico ao nível da faringe é um bom preditor da aspiração pulmonar. Tosse, laringoespasma e sensação de globus ao nível faríngeo estão fortemente relacionados com cintigrafia aspirativa positiva. Este estudo demonstrou que 50% dos doentes com tosse têm aspiração pulmonar e um elevado valor preditivo positivo dos resultados cintigráficos à resposta sintomática da cirurgia de funduplicatura laparoscópica. Isto suporta a seleção dos doentes para intervenção baseado nos resultados cintigráficos⁸³.

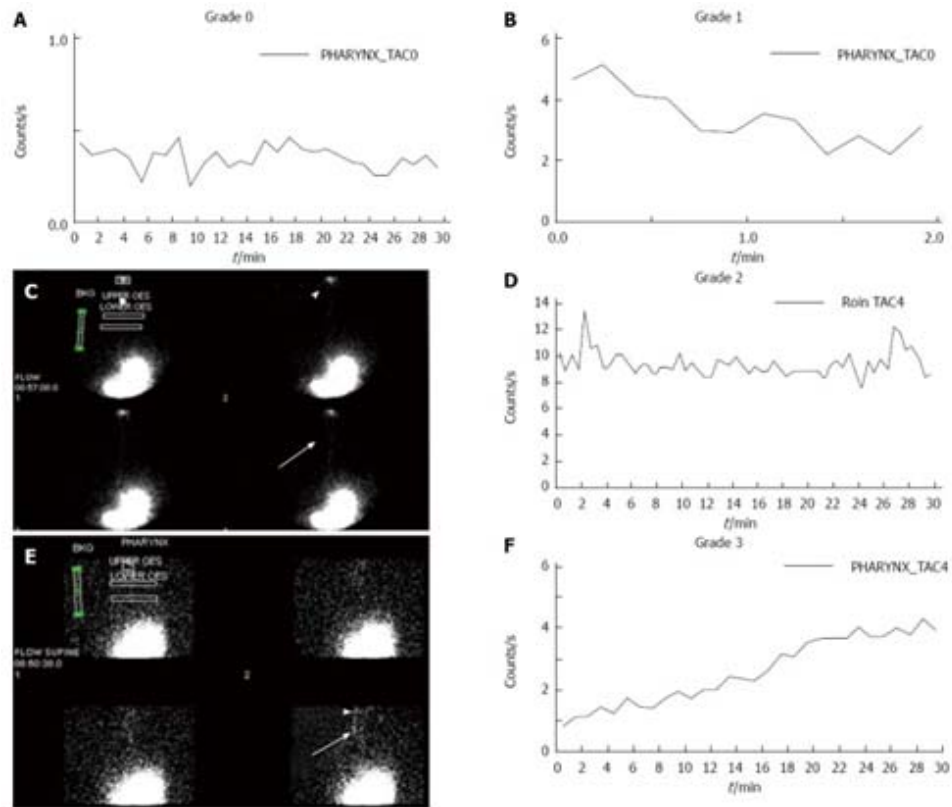


Figura nº5: Curvas de atividade-tempo da faringe e esôfago superior através de cintigrafia com Tc-99m DTPA. A: Grau 0 corresponde à inexistência de atividade e a curva é semelhante a uma curva base de atividade-tempo; B: Grau 1 reflete a atividade de limpeza que se manifesta por uma curva descendente; C, D: Grau 2 é uma curva atividade-tempo que se correlaciona com a atividade da faringe (ponta de seta) e esôfago (seta) e que falha na limpeza; E, F: Grau 3 é uma curva atividade-tempo que indica refluxo gastroesofágico progressivo (cabeça de seta e seta), com aumento da atividade na faringe e esôfago superior respectivamente. (Adaptado de Falk et al, 2015)⁸³.

5. Conclusão

A DRGE atípica é um problema mundial muito prevalente. Apesar de ser uma entidade reconhecida há mais de 25 anos, ainda não está totalmente caracterizada.

Tosse crônica, laringite de refluxo, asma e erosão dentária têm uma associação estabelecida com DRGE na base de estudos populacionais. No entanto, estas manifestações têm múltiplas etiologias potenciais para além de DRGE.

Preditores clínicos implicando DRGE nas síndromes extraesofágicas são fracos. As limitações dos testes diagnósticos, a inexistência de um exame *gold standard* e a falta de critérios de diagnóstico tem levado ao sobrediagnóstico de manifestações extraesofágicas de DRGE. Um tratamento empírico com IBP bidário durante 2 meses, é o passo apropriado inicial na ausência de sintomas de alarme. No caso de persistirem dúvidas, os doentes devem ser submetidos a exames auxiliares de diagnóstico, nomeadamente a pHmetria esofágica ambulatória e/ou a impedanciometria esofágica ambulatória. Estes exames poderão ser efetuados sob IBP ou sem IBP conforme o grau de desconfiança de existir DRGE ou não.

Mantém-se controversa a relação causal entre DRGE e estas manifestações na ausência de síndrome de DRGE concomitante documentado.

Também continua por esclarecer se o RGE é um fator causal ou exacerbador das patologias classificadas como condições extraesofágicas suspeitas: sinusite, fibrose pulmonar, faringite ou otite média recorrente. São necessárias mais evidências de causalidade ou de exacerbação.

Concluindo, o conhecimento sobre refluxo extraesofágico é uma área merecedora de investigação que deve envolver várias especialidades, nomeadamente gastroenterologia, otorrinolaringologia e pneumologia. Deverá ser dado relevo ao papel do refluxo não ácido no desenvolvimento de sintomas não responsivos a IBP. Também os marcadores de diagnóstico desenvolvidos mais recentemente, nomeadamente o doseamento da pepsina, ácidos biliares e pH ao nível orofaríngeo necessitam de mais estudos.

6. Referências Bibliográficas

1. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R (2006) Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.*,101(8):1900-20.
2. Irwin R, French CT (2001) Cough and gastroesophageal reflux: identifying cough and assessing the efficacy of cough-modifying agents. *Am J Med*,111(suppl),455-505.
3. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al (2008) Non-erosive reflux disease—defining the entity and delineating the management. *Digestion*,78(Suppl 1):1–5.
4. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al (2008) American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*,135:1383–91.
5. Mittal RK, Balaban DH (1997) The esophagogastric junction. *N Engl J Med*, 336(13):924-32
6. Trudgill NJ, Riley SA. (2001) Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*,96:2569–74.
7. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ (1992) Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med*,117:977 – 82.
8. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al (2001) Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*,121:775–83.
9. Beaumont H, Bennink RJ, de JJ, et al (2010) The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*,59:441–51.
10. Penagini R, Bravi I (2010) The role of delayed gastric emptying and impaired oesophageal body motility. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24:831–45.
11. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, et al (2000) Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut*, 47: 661–66.
12. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ (1988) Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology*, 94:73–80.
13. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J (2004) Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastroesophageal reflux disease. *Gut*, 53(12): 1730–1735.
14. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY (2002) Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 127:32–35.

15. AtesF, Vaezi M (2013) Approach to the patient with presumed extraoesophageal GERD. *Best Practice and research clinical gastroenterology* 27:415-431.
16. Richter JE (2000) Gastroesophageal reflux disease and asthma: the two are directly related. *Am J Med*, 108(Suppl 4a):153S-8S.
17. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al (2003) Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther*, 17(12):1515-20.
18. Chih-Hsun Y, Tso-Tsai L, Chien-Lin C (2012) Atypical Symptoms in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.*, 18(3):278–283.
19. Havermann B, Henderson C, El-Serag H (2007) The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*, 56(12):1654-64.
20. Poe R, Kallay M (2003) Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest*, 123(3):679-684.
21. Pace F, Pallotta S, Tonini M, Vakil N, Bianchi G (2008), Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27: 1179–1186.
22. Hom C, Vaezi M (2013) Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.*, 42(1):71-91.
23. Jadcherla S, Gupta A, Coley B, et al (2007) Esophago-glottal closure reflex in human infants: a novel reflex elicited with concurrent manometry and ultrasonography. *Am J Gastroenterol*, 102:2286-93.
24. Vakil N, Kahrillas P, Dodds W, et al (1989) Absence of an upper esophageal sphincter response to acid reflux. *Am J Gastroenterol*, 84:606-10.
25. Tokayer A (2008) Gastroesophageal reflux disease an chronic cough. *Lung*, 186(Suppl 1):S29-34.
26. Madanick R. (2014) Extraesophageal presentations of GERD: where is the science? *Gastroenterology Clinics of North America*, 43:105-120.
27. Patterson N, Mainie I, Rafferty G, McGarvey L, Heaney L, Tutuian R, et al (2009) Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol.*, 43:414–419.
28. Tutuian R, et al (2006) Normal values for ambulatory 24-hour combined impedance-pH monitoring on acid suppressive therapy. *Gastroenterology*, 130(Suppl 2): A171.
29. Asano K, Suzuki H (2009) Silent acid reflux and asthma control. *N Engl J Med*, 360:1551-3.

30. Mertens V, Blondeau K, Vanaudenaerde B, Vos R, Farre R, Pauwels A, et al (2012) Gastric juice from patients “on” acid suppressive therapy can still provoke a significant inflammatory reaction by human bronchial epithelial cells. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44-Issue 10:e230-e235.
31. Johnston N, Wells C, Samuels T, Joel B (2010) Rationale for targeting pepsin in the treatment of reflux disease. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 119(8):547-558.
32. Samuels T, Handler E, Syring M, et al (2008) Mucin gene expression in human laryngeal epithelia: effect of laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 117:688–95.
33. Samuels T, Johnston N, Milwaukee W (2009) Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 559-563
34. De Bortoli N, Nacci A, Savarino E, et al (2012) How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 18(32):4363-4370.
35. Irwin R, Corrao W, Pratter M (1981) Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis*, 123:413–417.
36. Smith JA, Houghton LA (2013) The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough*, 9:12.
37. Kahrilas P, Smith J. A (2014) Causal Relationship Between Cough and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Has Been Established: a Pro/Con Debate *Lung*, 192(1): 39–46.
38. Decalmer S, Stovold R, Houghton LA, Pearson J, Ward C, Kelsall A, et al (2012) Chronic cough: relationship between microaspiration, gastroesophageal reflux, and cough frequency. *Chest*, 142:958–964.
39. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, McGuinness K, Jones H, Galloway S, et al (2010) Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology*.139(3):754-62.
40. Ing A, Ngu M, Breslin A (1994) Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 149:1:160-167.
41. Irwin R (2006) Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux Disease: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 129(1_suppl):80S-94S.
42. Leggett J, Johnston B, Mills M, et al (2005) Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest*, 127(4):1227-3118.

43. Naik R, Vaezi M (2013) Extra-esophageal manifestations of GERD: who responds to GERD therapy? *Curr Gastroenterol Rep*, 15(4):318.
44. Kiljander T, Salomaa E, Hietanen E, Terho E (1999) Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double - blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest*, 116(5):1257-64.
45. Naik R, Vaezi M (2015) Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 9(7):969-82.
46. Appel J, Lee S, Hartwig M, et al (2007) Characterization of the innate immune response to chronic aspiration in a novel rodent model. *Respir Res*, 8:87.
47. Bathorn E, Daly P, Gaiser B, et al (2011) Cytotoxicity and induction of inflammation by pepsin in acid in bronchial epithelial cells. *Int J Inflamm*, 2011:569416
48. Mise K, Capkun V, Jurcev-Savicevic A, et al (2010) The influence of gastroesophageal reflux in the lung: a case-control study. *Respirology*, 15(5):837-42.
49. Bor S, Kitapcioglu G, Solak Z, et al (2010) Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 25(2):309-13.
50. Ruigómez A, Rodríguez L, Wallander M, Johansson S, Thomas M, Price D (2005) Gastroesophageal reflux disease and asthma: a longitudinal study in uk general practice. *Chest*, 128(1):85-93.
51. Vaezi M (2007) Sore throat and red hypopharynx: is it reflux? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5:1379 –1382.
52. Vaezi M, Hicks D, Abelson T, Richter J (2003) Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1(5):333-44.
53. Bulmer D, Ali M, Brownlee I, Dettmar P, Pearson J (2010) Laryngeal mucosa: its susceptibility to damage by acid and pepsin. *The Laryngoscope*, 120:777-782.
54. Belafsky P, Postman G, Koufman J (2002) Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI) Center for Voice Disorders of Wake Forest University. *North Carolina Journal of Voice*, 16(2):274-277.
55. Silva J, Baratieri L, et al (2011) Dental erosion: understanding this pervasive condition. *J Esthet Restor Dent*, 23:205-16.
56. Munoz JV, Herreros B, Sanchiz V, et al (2003) Dental and periodontal lesions in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Dig Liver Dis*, 35:461–7.
57. Helm JF (1989) Role of saliva in esophageal function and disease. *Dysphagia*, 4(2): 76–84.

58. Bartlett D, Evans D, Smith B (1996) The relationship between gastro-esophageal reflux disease and dental erosion. *J Oral Rehabil*, 23:289–297.
59. Oginni A, Agbakwuru E, Ndububa D (2005) The prevalence of dental erosion in Nigerian patients with gastro-esophageal disease. *BMC Oral Health*, 5:1–6.
60. Berg S, Hoffstein V, Gislason T (2004) Acidification of distal esophagus and sleep-related breathing disturbances. *Chest*, 125:2001–106.
61. Ford C (2005) Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *Jama*, 294(12):1534-1540.
62. Johnston N, Dettmar P, Strugala V, Allen J, Chan W (2013) Laryngopharyngeal reflux and GERD. *Ann N Y Acad Sci*, 1300:71-9.
63. Rothman M, Farup C, Stewart W, Helbers L, Zeldis J (2001) Symptoms associated with gastroesophageal reflux disease: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Dig Dis Sci*. 46(7):1540-9.
64. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA (2001) The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope*, 111(8):1313-7.
65. Vaezi MF, Hicks DM, Ours TM, Richter JE (2000) Are there specific laryngeal signs for gastroesophageal reflux disease? *Gastroenterology*, 118:2639.
66. Hong S, Vaezi M (2009) Gastroesophageal reflux monitoring: pH (catheter and capsule) and impedance. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 19(1):1-22.
67. Sun G, Muddana S, Slaughter JC, Casey S, Hill E, Farrokhi F, Garrett CG, Vaezi MF (2009) A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: Normal values. *Laryngoscope*, 119(8):1639-43.
68. Vaezi M, Richter J, Stasney C, Spiegel J, Iannuzzi R, Crawley J, et al (2006) Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *The Laryngoscope*. 2006;116(2):254–60.
69. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas P (2004) Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*, 53:1024–1031.
70. Ribolsi M, Holloway R, Emerenziani S, Balestrieri P, Cicala M (2014) Impedance-High resolution manometry analysis of patients with nonerosive reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12:52–57.
71. Ghosh S, Pandolfino J, Zhang Q, et al (2006) Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 290:G988–97.

72. Kahrilas P, Sinfrim D (2008) High-Resolution Manometry and Impedance-pH/Manometry: Valuable Tools in Clinical and Investigational Esophagology. *Gastroenterology*, 135(3):756-69.
73. Dent J, Holloway R, Toouli J, et al (1988) Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut*, 29:1020–8.
74. Sifrim D, Silny J, Holloway R, et al (1999) Patterns of gas and liquid reflux during transient lower esophageal sphincter relaxation. A study using intraluminal electrical impedance. *Gut*, 44 :47–54.
75. Srinivasan R, Vela M, Katz P, et al (2000) Multichannel intraluminal impedance(MII): A highly sensitive technique to detect small intraesophageal volumes. *Gastroenterology*, 118.4: A489.
76. Bajbouj M, et al (2007) Combined pH-metry/impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms. *Digestion*, 76(3–4):223–8.
77. Tutuian R, Castell D (2006) Review article: complete gastro-oesophageal reflux monitoring–combined pH and impedance. *Alimentary pharmacology & Therapeutics*, 24(2):27-37.
78. Potluri S, FriedenberG F, Parkman HP, Chang A, MacNeal R, Manus C, et al (2003) Comparison of a salivary/sputum pepsin assay with 24-hour esophageal pH monitoring for detection of gastric reflux into the proximal esophagus, oropharynx, and lung. *Dig Dis Sci*. 48(9):1813-7.
79. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, Kang JY, Woodcock A, Dettmar P, et al (2015) Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 64(3):373-80.
80. Vakil N (2015) Salivary pepsin to diagnose GORD? *Gut*, 64:3 361-362.
81. Kim H, Lee J, Yeo M, Kim K, Cho W (2008) Pepsin Detection in the Sputum/Saliva for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Clinically Suspected Atypical Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms. *Digestion*, 77:201-206.
82. Ravelli M, Panarotto M, Verdoni L, Consolati V, Bolognini S (2006) Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest*, 130(5):1520-1526.
83. Falk G, Beattie J, Ing A, Falk S, Magee M, Burton L, et al (2015) Scintigraphy in laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux disease: A definitive diagnostic test? *World J Gastroenterol.*, 21(12): 3619–3627.

