

# Artigo de Revisão

## Manifestações extra-esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico\*

### Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease

RICHARD RICACHENEVSKI GURSKI<sup>1</sup>, ANDRÉ RICARDO PEREIRA DA ROSA<sup>2</sup>,  
ENIO DO VALLE<sup>3</sup>, MARCELO ANTONIO DE BORBA<sup>4</sup>, ANDRÉ ALVES VALIATI<sup>4</sup>

#### RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico freqüentemente se apresenta com pirose e regurgitação, os chamados sintomas típicos. Porém, um subgrupo de pacientes apresenta um conjunto de sinais e sintomas que não estão relacionados diretamente ao dano esofágico. A esse conjunto dá-se o nome de manifestações extra-esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico. Compreendem, principalmente, broncoespasmo, tosse crônica e alterações inflamatórias na laringe (chamados manifestações atípicas). Apesar de essas manifestações formarem um grupo heterogêneo, algumas considerações gerais englobam todos os subgrupos: embora a associação entre a doença do refluxo gastroesofágico e as manifestações extra-esofágicas esteja bem estabelecida, uma relação entre causa e efeito definitiva ainda não está elucidada; em relação à patogênese das manifestações extra-esofágicas, os principais mecanismos propostos são a injúria direta do tecido extra-esofágico pelo conteúdo ácido gástrico refluído e o reflexo esôfago-brônquico mediado pelo nervo vago; a doença do refluxo gastroesofágico pode não ser incluída no diagnóstico diferencial do grupo de pacientes que apresenta somente os sintomas atípicos. Este artigo revisa as manifestações extra-esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico encontradas na literatura, discutindo a epidemiologia, patogênese, diagnóstico e tratamento, com foco nas apresentações mais estudadas e estabelecidas.

**Descritores:** Refluxo gastroesofágico/complicações; Asma; Laringite; Tosse; Funduplicatura; Transtornos respiratórios/etiologia

#### ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease often presents as heartburn and acid reflux, the so-called "typical" symptoms. However, a subgroup of patients presents a collection of signs and symptoms that are not directly related to esophageal damage. These are known collectively as the extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. Principal among such manifestations are bronchospasm, chronic cough and laryngitis, which are classified as atypical symptoms. These manifestations comprise a heterogeneous group. However, some generalizations can be made regarding all of the subgroups. First, although the correlation between gastroesophageal reflux disease and the extraesophageal manifestations has been well established, a cause-and-effect relationship has yet to be definitively elucidated. In addition, the main proposed pathogenic mechanisms of extraesophageal reflux are direct injury of the extraesophageal tissue (caused by contact with gastric acid) and the esophagobronchial reflex, which is mediated by the vagus nerve. Furthermore, gastroesophageal reflux disease might not be considered in the differential diagnosis of patients presenting only the atypical symptoms. In this article, we review the extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease, discussing its epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. We focus on the most extensively studied and well-established presentations.

**Keywords:** Gastroesophageal reflux/complications; Asthma; Laryngitis; Cough; Fundoplication; Respiration disorders/etiology

\* Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre (RS) e Instituto do Aparelho Digestivo do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Doutor pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS; Pós-Doutor pela Universidade do Sul da Califórnia - USC. Professor de Pós-graduação de Cirurgia - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS. Cirurgião do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Pneumologista do Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS) Brasil; *Fellow do American College of Chest Physicians, Northbrook, Illinois.*

4. Acadêmico da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Richard Gurski, Rua Schiller, 139 - CEP 90430-150, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3388-6666. E-mail: rgurski@iadr.com.br

Recebido para publicação em 11/3/05. Aprovado, após revisão, em 7/7/05.

## INTRODUÇÃO

Os sintomas relacionados à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) são extremamente comuns, visto que aproximadamente 20% dos adultos apresentam pirose e/ou regurgitação pelo menos uma vez por semana e 40%, mensalmente.<sup>(1)</sup> Se forem consideradas as manifestações extra-esofágicas estima-se que a real prevalência de refluxo patológico possa estar subestimada. A denominação sintomas atípicos serve de sinônimo para os sintomas extra-esofágicos relacionados à DRGE. Estes estão relacionados no Quadro 1.

A DRGE tem sido associada a sintomas pulmonares e doenças de vias aéreas inferiores como asma, tosse crônica, bronquite, pneumonia aspirativa e fibrose pulmonar idiopática; sinais e sintomas otorrinolaringológicos incluindo rouquidão, laringite, estenose subglótica, granuloma de prega vocal e carcinoma de laringe; e outras manifestações extra-esofágicas como dor torácica não cardíaca, erosão dentária, sinusite, faringite e apnéia do sono.

A maioria dos pacientes com os sintomas extra-esofágicos da DRGE não apresenta os sintomas típicos. Isto confere dificuldade em se fazer o diagnóstico da DRGE (com sintomas atípicos), visto que, na maioria dos casos, a investigação subsequente será baseada primariamente na suspeita clínica.

Os pacientes com manifestações extra-esofágicas da DRGE, quando avaliados com endoscopia digestiva alta, usualmente apresentam uma baixa prevalência de esofagite. A força da associação entre esofagite erosiva e doenças pulmonares é mostrada na Tabela 1.

Sem os sintomas clássicos da DRGE ou a presença de esofagite, a monitorização do pH esofágico em 24 horas (pHmetria-24h) torna-se uma ferramenta útil para se documentar o refluxo pa-

tológico. Entretanto, este exame não pode ser considerado o padrão ouro por apresentar alta taxa de resultados falso-negativos (20% a 50%), não sendo possível se excluir o diagnóstico de DRGE.<sup>(2)</sup> Além disso, um teste positivo somente confirma a coexistência do refluxo gastroesofágico patológico com os sintomas, não garantindo uma relação de causa e efeito. Essa relação pode ser estabelecida somente quando os sinais ou sintomas extra-esofágicos apresentam resolução ou melhora significativa com tratamento clínico antiácido eficaz ou cirurgia anti-refluxo.

Este artigo revisa as principais manifestações extra-esofágicas da DRGE apresentadas na literatura, discutindo a epidemiologia, patogênese, diagnóstico e tratamento, com foco nas apresentações mais prevalentes e estudadas, ou seja, a asma, tosse crônica e laringite.

## ASMA E DRGE

A asma é uma doença com alta prevalência, atingindo 5% a 10% da população mundial, cuja incidência tem aumentado nas últimas décadas.<sup>(3)</sup> O refluxo gastroesofágico patológico tem sido encontrado em até 80% dos adultos com asma.<sup>(4)</sup> Evidências epidemiológicas acumuladas têm estabelecido claramente a associação entre DRGE e asma, havendo forte correlação entre os episódios de refluxo e os sintomas respiratórios. Além disso, alguns estudos estabelecem não somente a coexistência, mas também a relação de causa e efeito, estabelecendo a DRGE como uma das importantes causas de asma no adulto.

De acordo com o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma,<sup>(5)</sup> os pacientes que apresentam asma e alguma entidade clínica, como a DRGE, causando ou exacerbando seus sintomas, devem ser avaliados por um especialista.

**Quadro 1** - Sinais e sintomas extra-esofágicos associados à DRGE

### Pulmonares

Asma, Tosse crônica, Pneumonia recorrente, Pneumonite, Abscesso pulmonar, Apnéia em crianças, Síndrome da morte súbita em crianças, Cianose em crianças, Displasia broncopulmonar em crianças, Crupe recorrente, Apnéia obstrutiva do sono em adultos, Fibrose pulmonar idiopática, DPOC, Bronquite crônica

### Otorrinolaringológicas

Laringite, Amigdalite, Rouquidão, Pigarro, Globo, Sensação de engasgo, Úlceras laringeas de contato, Laringomalácia, Edema e eritema glótico posterior, Granuloma laríngeo, Câncer laríngeo, Câncer faríngeo, Laringoespasmos, Estridor, Estenose subglótica, Estenose faríngea, Rinite vasomotora

TABELA 1

**Medidas de força da associação entre esofagite erosiva e doenças pulmonares**

Doença Pulmonar	Razão de Chances	IC 95%
Asma	1.51	1.43-1.59
Fibrose Pulmonar	1.36	1.25-1.48
Atelectasia	1.31	1.23-1.40
Bronquite Crônica	1.28	1.22-1.34
Bronquiectasia	1.26	1.09-1.47
DPOC	1.22	1.16-1.27
Pneumonia	1.15	1.12-1.18

IC 95% = Intervalo de Confiança.

### Patogênese e diagnóstico

Mesmo estando bem estabelecida a associação entre asma e DRGE, a relação de causa e efeito ainda é objeto de controvérsia. Alterações fisiológicas em pacientes asmáticos, tais como o aumento da pressão intratorácica e retificação das cúpulas diafragmáticas, poderiam debilitar a barreira anti-refluxo e, conseqüentemente, predispor à DRGE. Alguns autores<sup>(6)</sup> sugerem maior prevalência de DRGE em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, indicando que a mecânica respiratória alterada predispõe à DRGE.

Entre os medicamentos utilizados para o controle da asma, alguns podem favorecer o refluxo por serem relaxantes da musculatura lisa do esôfago e do estômago, como a teofilina e agonistas betaadrenérgicos.<sup>(7-8)</sup> Com isso, há uma redução na capacidade de clareamento esofágico e um retardo no esvaziamento gástrico, o que gera um efeito pró-refluxo, principalmente nos pacientes com esfíncter esofágico inferior mecanicamente defeituoso.

Dois mecanismos primários têm sido propostos na patogênese da asma associada à DRGE: microaspiração do conteúdo gástrico refluído e reflexo esôfago-brônquico desencadeado por estímulo de receptores vagais no terço distal do esôfago.

Pelo mecanismo de microaspiração, os sintomas pulmonares podem ser resultado da agressão direta da mucosa respiratória por ácidos e enzimas presentes no conteúdo gástrico refluído, o que leva a um broncoespasmo reflexo. Vários estudos sustentam este mecanismo, entre eles um em que foi feita a aplicação intra-esofágica de ácido clorídrico em pacientes com asma, observando-se um aumento reversível na resistência das vias aéreas e na secreção brônquica, em uma proporção significativa de pacientes. Além disso, essas alterações foram inibi-

das pela atropina, o que indica ser este um mecanismo mediado pelo nervo vago.<sup>(9)</sup>

Os exames diagnósticos mais utilizados para o diagnóstico da asma induzida pela DRGE apresentam sensibilidade e especificidade insatisfatórias. A pHmetria-24h, apesar de identificar e quantificar o refluxo ácido patológico, apresenta uma taxa elevada de resultados falso-negativos. Além disso, é um exame desconfortável, invasivo e com resultados freqüentemente não reproduzíveis. Portanto, a pHmetria-24h é indicada apenas a pacientes que não responderem ao tratamento empírico com inibidores da secreção ácida.<sup>(10)</sup>

A endoscopia digestiva alta permanece como um importante exame na avaliação da DRGE, pois permite confirmar o seu diagnóstico em alguns casos e detectar as complicações da doença. Da mesma maneira, a radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno pode detectar alterações, porém apenas nos casos mais avançados. Entretanto, esses exames são incapazes de demonstrar objetivamente a relação causal entre o refluxo ácido patológico e os sintomas respiratórios.<sup>(10)</sup>

O tratamento empírico utilizado para o diagnóstico da DRGE não complicada é uma boa estratégia para a avaliação de pacientes com asma induzida pela DRGE, por ser relativamente simples, de baixo custo e sem o desconforto da realização de testes invasivos.<sup>(11)</sup> Mesmo não havendo um consenso em relação às medidas objetivas de avaliação da resposta, dose utilizada e duração do teste, vários estudos demonstraram alta sensibilidade e especificidade.<sup>(11-13)</sup> Alguns autores<sup>(10)</sup> realizaram uma análise de custo-efetividade das estratégias diagnósticas disponíveis e concluíram que a abordagem mais custo-efetiva é a terapia empírica com inibidores da bomba de prótons (IBP), como o omeprazol na dose de 20 a 40 mg por dia durante três meses, seguida por pHmetria-24h apenas para os pacientes que não responderam ao tratamento.

Portanto, o passo inicial para o diagnóstico de asma induzida pela DRGE deve ser a realização de um tratamento empírico de supressão ácida, preferencialmente com IBP, sendo a associação com antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> válida em alguns casos.<sup>(14)</sup> Havendo persistência dos sintomas, realiza-se a pHmetria-24h com o objetivo de se identificar uma falha na supressão ácida ou considerar outro diagnóstico. Vale ressaltar que a presença de sintomas de alarme como disfagia, odinofagia,

anemia, emagrecimento ou hemorragia digestiva indica como abordagem inicial a realização de endoscopia digestiva alta.<sup>(15)</sup> Uma sugestão de abordagem é mostrada no Quadro 2.

**Tratamento**

Tanto o tratamento clínico como o cirúrgico têm demonstrado excelente resposta para a DRGE não complicada e com sintomas típicos.<sup>(16)</sup> Entretanto, a resposta terapêutica para os sintomas extra-esofágicos da DRGE é nitidamente menos satisfatória.

Alguns autores<sup>(17)</sup> revisaram doze estudos, com um total de 326 pacientes, que utilizaram como desfecho os efeitos da terapia ácido-redutora no controle da asma. Os dados combinados mostraram que houve melhora dos sintomas da asma em 69% dos pacientes, sendo que 62% reduziram o uso dos broncodilatadores sem aumento das exacerbações. Concluíram que a literatura mostra um claro benefício do tratamento clínico no controle dos sintomas da asma, com possibilidade de redução da medicação, entretanto sem mudanças satisfatórias nos parâmetros espirométricos.

Um estudo<sup>(18)</sup> avaliou 30 pacientes com asma e DRGE com o objetivo de determinar a dose e o tempo de uso de omeprazol para se obter a melhora dos sintomas respiratórios. Os pacientes inicialmente receberam uma dose diária de 20 mg durante três meses. Após esse período a dose foi progressivamente aumentada até ocorrer a supressão ácida, documentada pela pHmetria-24h. A melhora dos sintomas respiratórios e/ou pico de fluxo expiratório ocorreu em 73% dos pacientes, sendo que 57% já apresentavam uma redução significativa dos sintomas no final do terceiro mês de tratamento, sem aumentos de doses. A dose média de omeprazol para se obter a supressão ácida foi de 27 mg por dia. Apenas 7% dos pacientes

**Quadro 2** - Sugestão de abordagem para a Terapia Empírica de Supressão Ácida

Passo	Esquema
1.	IBP em dose única (antes do café-da-manhã)
2.	IBP pela manhã e ARH <sub>2</sub> à noite (antes das refeições)
3.	IBP pela manhã e à noite (antes das refeições)
4.	IBP pela manhã e à noite (antes das refeições) e ARH <sub>2</sub> ao deitar

IBP= Inibidor da bomba de prótons ARH<sub>2</sub> = Antagonista dos receptores H<sub>2</sub>.

necessitaram de doses superiores a 40 mg.

A inibição da secreção ácida, obtida pelo tratamento medicamentoso, diminui a quantidade de ácido refluído, porém isoladamente não evita que outros elementos como alimentos, bile e enzimas, tais como pepsina e tripsina, continuem refluindo ao esôfago e, em alguns casos, tendo acesso às vias aéreas superior e inferior. Sabe-se, inclusive, que as enzimas gástricas, pancreáticas e a bile são as principais responsáveis pelas complicações da DRGE.<sup>(19)</sup> Além disso, o elevado custo do tratamento de manutenção com IBP torna-o inviável para uma significativa proporção de pacientes.

Por ser uma doença com causa eminentemente mecânica, a correção da barreira anti-refluxo através da cirurgia anti-refluxo controla dois dos principais fatores etiológicos da DRGE: o esfíncter esofágico inferior defeituoso e a hérnia hiatal.

A cirurgia preconizada atualmente é a fundoplicatura videolaparoscópica (VLP). Com ela, é possível manter-se a junção gastroesofágica em posição intra-abdominal e construir uma válvula com o fundo gástrico, restabelecendo-se com segurança a competência da cárdia pelo aprimoramento mecânico de sua função. A Figura 1 mostra a seqüência cirúrgica da fundoplicatura de Nissen e o aspecto final.

Alguns autores<sup>(20)</sup> conduziram uma grande revisão da literatura analisando os efeitos da cirurgia anti-refluxo sobre os sintomas e a função pulmonar em pacientes com asma e DRGE. Dos 417 pacientes incluídos na análise, 90% obtiveram melhora significativa dos sintomas da DRGE e 79%, dos sintomas de asma. Além disso, 88% reduziram o uso dos broncodilatadores e 27% obtiveram melhora nas provas de função pulmonar. Os autores concluíram que a cirurgia anti-refluxo pode melhorar significativamente os sintomas respiratórios associados à DRGE e diminuir a necessidade de medicamentos para o controle da asma, porém tem um pequeno efeito nas provas de função pulmonar.

Os estudos com metodologia adequada que comparam diretamente os tratamentos clínico e cirúrgico para o controle de sintomas respiratórios em pacientes com DRGE são escassos. Um estudo<sup>(21)</sup> avaliou os sintomas respiratórios em pacientes com DRGE tratados inicialmente com IBP e posteriormente com cirurgia anti-refluxo e verificou-se que, após seis meses de tratamento com IBP, os sintomas respiratórios diminuíram em apenas 14% dos pacientes e nenhum paciente permaneceu as-



sintomático durante esse período. Após a fundoplicatura VLP, a diminuição dos sintomas respiratórios ocorreu em 86% dos pacientes e 67% permaneceram assintomáticos até o término do estudo.

Os resultados desses estudos sugerem que o tratamento clínico com IBP deva ser a abordagem inicial para a asma associada à DRGE.<sup>(22-23)</sup> O tratamento cirúrgico está indicado para os pacientes que não respondem satisfatoriamente ao tratamento clínico (com DRGE documentada pela pHmetria-24h), que sofrem recidiva dos sintomas dentro de quatro semanas após a interrupção da terapia com IBP, ou que necessitam do tratamento de manutenção contínuo com IBP, especialmente aqueles com menos de 50 anos de idade.

## TOSSE CRÔNICA E DRGE

A tosse crônica, definida como a persistência de tosse por um período mínimo de oito semanas, é um motivo freqüente para a busca de atendimento médico.<sup>(24)</sup> Nas últimas três décadas, a DRGE tem sido considerada uma importante etiologia desse sintoma. Os pacientes com tosse crônica associada exclusivamente à DRGE apresentam um perfil típico: ausência de história de tabagismo, presença de radiografia de tórax normal e ausência de uso atual de inibidores da enzima de conversão da angiotensina. A DRGE, juntamente com o gotejamento pós-nasal e a asma, representa a etiologia da tosse crônica em até 40% dos casos.<sup>(25)</sup> A relação de causa e efeito entre DRGE e tosse crônica, à semelhança da asma induzida pela DRGE, é objeto de controvérsia para alguns autores. Entretanto, a principal evidência de que a DRGE é causa de tosse crônica é embasada na resolução dos sintomas após o tratamento anti-refluxo eficaz.

### Patogênese e diagnóstico

Assim como ocorre na asma, dois mecanismos têm sido propostos para explicar a associação entre a DRGE e tosse crônica: o conteúdo gástrico refluído pode atingir as vias respiratórias superiores e inferiores causando a tosse; o refluxo do conteúdo ácido gástrico pode estimular terminais nervosos vagais presentes no esôfago, desencadeando a tosse de forma reflexa.

As informações clínicas acerca da tosse, como característica, duração e período do dia em que ocorre são de pouca utilidade para o diagnóstico,

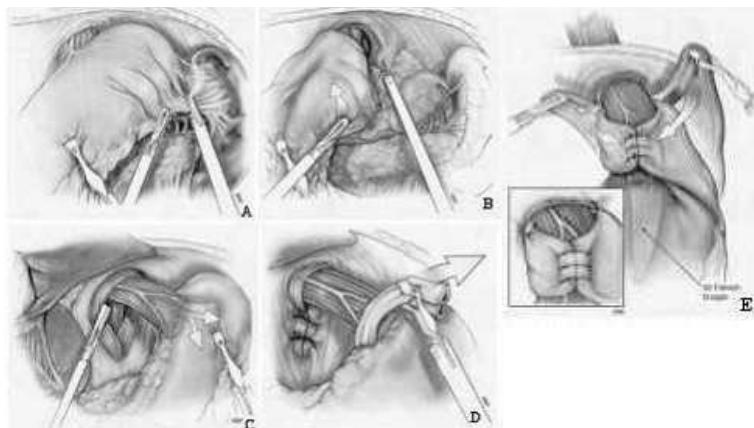


Figura 1. Seqüência cirúrgica da fundoplicatura de Nissen. (A) Abordagem da crura esquerda; (B) membrana frenoesofágica sendo incisada; (C) dissecação da crura direita; (D) fechamento crural posterior; (E) envolvimento do esôfago com o fundo gástrico. Aspecto final da fundoplicatura de Nissen (detalhe). (Modificado de: Townsend cm. Sabiston textbook of surgery, 16th ed. Philadelphia; WB Saunders; 2001)

de acordo com alguns autores,<sup>(26)</sup> que, num estudo prospectivo, investigaram o valor da anamnese detalhada para o diagnóstico.

A endoscopia digestiva alta, padrão ouro para o diagnóstico das complicações da DRGE, assim como a radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno são incapazes de estabelecer a relação causal entre a DRGE e tosse crônica.<sup>(27)</sup>

Estudos não controlados têm demonstrado a associação entre a disfunção na motilidade esofágica e a presença de tosse crônica.<sup>(28-29)</sup> Portanto, a manometria esofágica pode ser utilizada na avaliação diagnóstica dos casos não responsivos ao tratamento clínico antiácido.

De acordo com a maioria dos estudos publicados, a pHmetria-24h associada a um diário dos sintomas feito pelo paciente é um método diagnóstico satisfatório para se estabelecer a relação entre tosse crônica e DRGE. É um método especialmente útil pois pode ser correlacionado com os episódios de tosse registrados pelo paciente no seu diário de sintomas. Entretanto, a taxa de falso-negativos mostra-se elevada e medidas convencionais de exposição ácida anormal podem não ser registradas.<sup>(30)</sup> Além disso, o refluxo não ácido pode induzir tosse em uma parcela de pacientes, não sendo detectado por este método diagnóstico.<sup>(31)</sup> Portanto, a pHmetria-24h está indicada somente após a falta de resposta ao teste empírico de supressão ácida. A monitorização do pH faríngeo com um cateter posicionado dois

centímetros acima do esfíncter esofágico superior apresenta boa acurácia para identificar o refluxo ácido atingindo as vias aéreas superiores. Entretanto, a utilidade clínica deste exame ainda não está estabelecida.<sup>(32-33)</sup>

O teste terapêutico de supressão ácida tem sido proposto como uma estratégia diagnóstica razoável, com vários estudos validando esta abordagem.<sup>(34)</sup> Um estudo controlado, randomizado e duplo cego, em pacientes com tosse crônica e diagnóstico de DRGE, comparou o omeprazol na dose de 40mg ao dia com o placebo, com uma duração de doze semanas.<sup>(35)</sup> Os pacientes com resposta favorável para o sintoma respiratório com o uso do omeprazol estavam assintomáticos entre o quinto e o décimo segundo dias. Os autores propõem que o uso de omeprazol por catorze dias identifica com acurácia os pacientes com tosse crônica relacionada a DRGE, após excluídas outras causas para o sintoma respiratório. Portanto, este é o método diagnóstico inicial em pacientes com tosse crônica e suspeita de DRGE.

Um novo método diagnóstico, a monitorização da impedância intra-esofágica, está sendo avaliado em estudos prospectivos. É um exame que realiza o registro do conteúdo refluído independentemente de seu pH. Ele é capaz de identificar com precisão os episódios de refluxo e, principalmente quando realizado juntamente com a pHmetria-24h, pode diferenciar entre refluxo ácido e alcalino. Este método permite determinar a associação temporal entre os episódios de refluxo e o sintoma respiratório, além de identificar os pacientes que podem ser beneficiados com a inibição da secreção ácida.<sup>(36)</sup>

### Tratamento

Embora a maioria dos estudos de investigação do tratamento da tosse crônica induzida pela DRGE não sejam controlados, a literatura demonstra que tanto o tratamento clínico quanto o cirúrgico são eficazes na redução do sintoma respiratório.

Em um estudo não controlado, o uso de omeprazol na dose de 40 mg durante quatro a seis semanas, associado ou não a agentes pró-cinéticos (metoclopramida, cisaprida), resultou na melhora da tosse associada à DRGE em 80% dos pacientes.<sup>(37)</sup>

Alguns autores<sup>(38)</sup> revisaram a literatura avaliando o tratamento medicamentoso da tosse crônica associada à DRGE em adultos. Quatro dos sete estudos encontrados, envolvendo um total de 68 pa-

cientes, demonstraram de 97% a 100% de resposta. Contudo, no único estudo controlado citado, dos dezessete pacientes com pHmetria-24h anormal, que tinham sido avaliados por outras causas de tosse, apenas 35% tiveram resolução da tosse com 40 mg de omeprazol duas vezes ao dia.<sup>(35)</sup>

Após a análise da resposta ao tratamento cirúrgico da tosse crônica associada à DRGE em adultos, os mesmos autores<sup>(38)</sup> demonstraram 100% de resposta ao tratamento em dois estudos e 56% a 85% de resposta favorável em outros quatro estudos, todos não controlados. No maior estudo, envolvendo 42 pacientes,<sup>(39)</sup> demonstrou-se a efetividade da cirurgia anti-refluxo com pHmetria-24h e manometria no período pós-operatório. Cinquenta e um por cento dos pacientes tiveram resolução e outros 31% tiveram melhora da tosse.

Diversos investigadores têm tentado identificar preditores pré-operatórios de bom resultado cirúrgico. Alguns autores<sup>(40)</sup> revisaram suas experiências com funduplicatura de Nissen VLP em 677 pacientes, dos quais 81% tinham passado, na alocação, por um seguimento de seis meses com pHmetria-24h, manometria esofágica, escores de sintomas e escores de qualidade de vida. A pirose foi controlada em 93% e a tosse foi melhorada em 81% dos casos. Utilizando regressão múltipla, os autores concluíram que a resposta favorável aos IBP no período pré-operatório indica um melhor resultado cirúrgico.

A eficácia do tratamento clínico com IBP na redução da tosse associada à DRGE já foi demonstrada, sendo portanto a abordagem inicial mais indicada.<sup>(25)</sup> Contudo, uma proporção significativa de pacientes apresenta recidiva dos sintomas logo após a interrupção do tratamento, necessitando de terapia contínua com IBP em doses moderadas, de 40 a 60 mg. Estes pacientes, após confirmação do refluxo ácido patológico, são os que mais obtêm benefício com o tratamento cirúrgico.

### FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA E DRGE

A associação entre fibrose pulmonar idiopática (FPI) e DRGE tem sido sugerida em alguns estudos. Alguns autores<sup>(41)</sup> avaliaram 48 pacientes com evidência radiográfica de fibrose pulmonar de causa desconhecida utilizando a radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno e demonstraram que, em comparação com indivíduos controles, há maior incidência de hérnia de hiato e de refluxo

gastroesofágico patológico. Outros autores<sup>(42)</sup> utilizaram a monitorização do pH esofágico de duplo canal para avaliar dezessete pacientes com biópsia comprovada de FPI. Dezesseis deles apresentaram exposição ácida esofágica distal e/ou proximal anormal, sendo que apenas 25% dos pacientes com FPI relatavam sintomas típicos da DRGE. Os autores concluíram que o refluxo ácido pode ser um fator contribuinte na patogênese da FPI.

Embora a associação entre DRGE e FPI e o modelo fisiopatológico sejam convincentes, não há uma relação causal efetivamente comprovada. Ensaios de tratamento anti-refluxo demonstrando a melhora ou a não progressão da FPI constituiriam uma melhor evidência para se estabelecer o papel patogênico da DRGE.

## **OUTRAS DOENÇAS PULMONARES E DRGE**

Outras doenças e sintomas pulmonares têm sido associados à DRGE. Em um grande estudo caso-controle,<sup>(43)</sup> esofagite ou estenose esofágica foram associadas não somente com asma e fibrose pulmonar, mas também com bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica e pneumonia. Vale lembrar que a fisiologia respiratória alterada predispõe ao refluxo ácido patológico em algumas dessas patologias.<sup>(6)</sup> Alternativamente, a DRGE pode causar doença pulmonar como resultado de microaspiração ou de reflexo esôfago-brônquico. Entretanto, é possível que a DRGE e as doenças pulmonares acima citadas simplesmente coexistam com fatores de risco comuns, sendo necessários estudos que demonstrem sua relação causal.

## **LARINGITE E DRGE**

Embora muitas doenças otorrinolaringológicas tenham sido associadas à DRGE, a manifestação predominante é a laringite.<sup>(19)</sup> Com base em várias descrições de alterações inflamatórias da laringe e em mecanismos propostos de lesão, a laringite relacionada à DRGE tem recebido diferentes denominações, como laringite posterior, laringite ácida, laringite péptica e, mais recentemente, laringite de refluxo. Mesmo sendo desconhecida a prevalência de laringite de refluxo, há uma estimativa de que 4% a 10% dos pacientes que se apresentam a um otorrinolaringologista têm sintomas e/ou achados relacionados à DRGE.<sup>(44)</sup>

Assim como ocorre nas outras manifestações extra-esofágicas, uma proporção significativa de pacientes com manifestações laringeas de DRGE, incluindo laringite de refluxo, não possuem os sintomas típicos da DRGE.<sup>(19)</sup>

### **Patogênese e diagnóstico**

Uma vez que a laringe não é contínua e mecanicamente limpa e revestida pela saliva, o refluxo gástrico permanece sem diluição por um período de tempo prolongado, resultando em uma maior probabilidade de lesão tecidual. O tempo de exposição do trato aerodigestivo alto ao refluxo ácido é menor que o tempo de exposição do esôfago. Contudo, a probabilidade de dano à mucosa é provavelmente maior.<sup>(45)</sup>

Os sintomas da laringite de refluxo são inespecíficos e não podem ser diferenciados dos sintomas da laringite por outras causas. Rouquidão, o sintoma mais comum, tem sido relatada em mais de 92% dos pacientes com laringite de refluxo.<sup>(45)</sup> Outros sintomas podem incluir tosse, pigarro, odinofagia, mudança na voz, globo e disfagia.

Na laringite de refluxo, a incidência de esofagite é menor que em pacientes com DRGE típica, portanto a endoscopia digestiva alta e a radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno têm baixo rendimento na confirmação do diagnóstico.<sup>(19)</sup>

A laringoscopia desempenha papel fundamental na avaliação de laringite crônica. A anormalidade clássica descrita na laringite de refluxo é a "laringite posterior", que consiste de espessamento da mucosa associado a edema e eritema das aritenóides.

A endoscopia flexível para avaliação da deglutição com teste sensório é uma nova técnica que pode mostrar-se útil no diagnóstico de laringite de refluxo. O exame envolve avaliação laringoscópica para estimar a resposta do reflexo adutor laringeo a discretos pulsos de ar aplicados na mucosa laringofaríngea.

O teste diagnóstico mais seguro para confirmar laringite de refluxo é a resolução documentada dos sintomas com o tratamento anti-refluxo.<sup>(46)</sup> Alguns autores<sup>(47)</sup> relataram uma taxa de resolução de 51% na laringite de refluxo com apenas precauções para prevenir o refluxo noturno. Com a adição de um antagonista de receptor  $H_2$ , ou omeprazol na dose de 20 mg antes de dormir, a taxa de resposta subiu para 96%.

A documentação de refluxo gastroesofágico

patológico é apropriada em alguns pacientes, particularmente naqueles com sintomas refratários ao tratamento empírico. Atualmente, a monitorização ambulatorial de pH com duplo canal (esofágico e faríngeo) é considerada o exame mais sensível para o diagnóstico de refluxo laringofaríngeo.<sup>(31)</sup>

### Tratamento

A resposta favorável à supressão ácida no tratamento de pacientes com laringite associada à DRGE foi demonstrada em estudos com metodologia adequada. Inúmeros estudos não controlados também relataram altas taxas de resolução da laringite com a terapia anti-refluxo.<sup>(48)</sup>

Um estudo<sup>(49)</sup> avaliou 45 pacientes com sintomas otorrinolaringológicos possivelmente relacionados à DRGE. Os pacientes foram tratados com 20 mg de omeprazol duas vezes ao dia ou 30 mg de lansoprazol duas vezes ao dia, por um período de dois meses. Verificou-se que 47% dos pacientes apresentaram melhora após dois meses e que houve aumento para 64% na taxa de melhora após quatro meses. Os autores concluíram que a terapia empírica com IBP duas vezes ao dia por quatro meses é efetiva na identificação e tratamento da maior parte dos pacientes com sintomas otorrinolaringológicos causados pela DRGE.

Lamentavelmente, seis meses após a interrupção de qualquer forma de terapia clínica, aproximadamente 80% dos pacientes sofrem recidiva dos sintomas. Além disso, a bile e as enzimas digestivas (pepsina e tripsina), que estão presentes no conteúdo refluído e têm um papel na patogênese da laringite de refluxo, continuam a refluir mesmo com tratamento clínico antiácido agressivo.<sup>(48,50)</sup>

Dados não controlados sugerem que a cirurgia anti-refluxo é efetiva na maioria dos pacientes com laringite de refluxo.<sup>(48,51)</sup> Estudos avaliando os resultados da fundoplicatura de Nissen VLP mostram uma taxa de resposta superior a 70% para os pacientes com sintomas otorrinolaringológicos relacionados à DRGE.<sup>(52)</sup> Os fatores preditivos para o sucesso da cirurgia nesses pacientes são boa resposta a inibidores da secreção ácida, pHmetria-24h demonstrando refluxo na hipofaringe e motilidade esofágica preservada.<sup>(39,53)</sup> Alguns autores<sup>(30)</sup> demonstraram que a probabilidade de alívio dos sintomas com a cirurgia anti-refluxo é diretamente dependente da função motora esofágica preservada. Além disso, está comprovado que a fundoplicatura VLP

bem sucedida é custo-efetiva quando comparada à terapia de supressão com IBP em longo prazo e em altas doses.<sup>(54)</sup> Resultados satisfatórios do tratamento cirúrgico na laringite de refluxo foram também demonstrados em estudos envolvendo pacientes pediátricos. Alguns autores<sup>(55)</sup> realizaram um estudo com 48 crianças refratárias ao tratamento ácido supressivo em altas doses e com impacto significativo dos sintomas em suas atividades diárias. A completa erradicação dos sintomas ocorreu em 69% dos pacientes após a fundoplicatura VLP, havendo melhora significativa na qualidade de vida em mais de 90% das crianças.

O tratamento inicial de escolha em pacientes com laringite de refluxo é feito com o uso de IBP em doses moderadas (como omeprazol na dose de 40 mg ao dia) por um período mínimo de três meses. Se houver recidiva dos sintomas após esse período, o refluxo deve ser confirmado com exames complementares (pHmetria-24h) e deve ser avaliada a possibilidade de se realizar a fundoplicatura VLP.

### OUTRAS DOENÇAS E DRGE

Lesões laringeas (tais como inflamação, edema, formação de úlcera de contato e formação de granuloma de contato) e sintomas laringeos (tais como rouquidão e globo) são os processos mais estudados dentre as doenças otorrinolaringológicas associadas à DRGE.<sup>(45,56)</sup> Contudo, há uma grande e crescente lista de supostas doenças otorrinolaringológicas associadas à DRGE (Tabela 1), e tem surgido interesse na investigação de sua associação com diversas doenças, como câncer de laringe, apnéia do sono, estenose subglótica, rinite vasomotora e laringoespasma.

Por muitos anos, alguns clínicos têm suspeitado que a DRGE é um fator de risco para câncer de laringe e de faringe. Contudo, a associação não tem sido convincentemente demonstrada. Uma revisão baseada em evidências<sup>(57)</sup> demonstrou fraca associação causal entre a DRGE e o câncer laringeo. Este resultado pode ser explicado pela dificuldade em se determinar se a associação entre neoplasias laringeas e faríngeas e DRGE é simplesmente causada por fatores de risco comuns, tais como tabagismo. Por outro lado, em outro estudo do tipo caso-controle com a base de dados do *Veterans Affairs Medical Center*,<sup>(58)</sup> demonstrou-se uma associação entre DRGE e neoplasia laringea e faríngea. A asso-



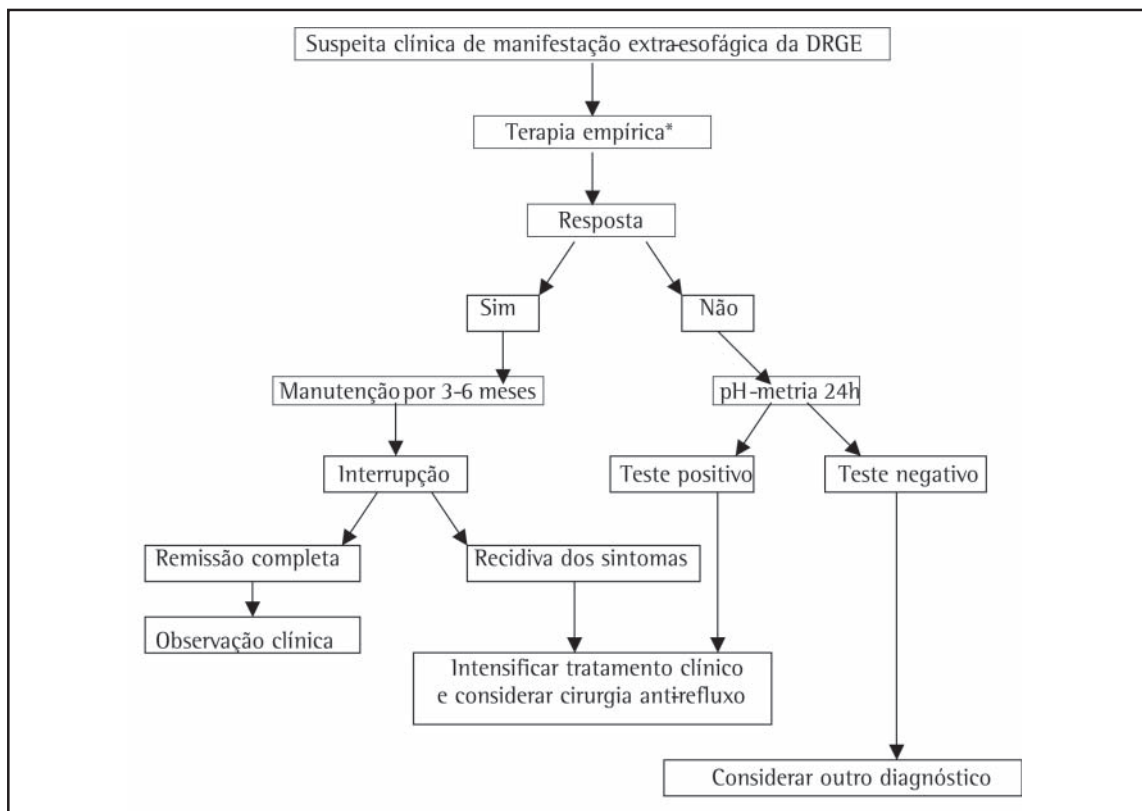
ciação pareceu ser independente de idade, gênero, tabagismo e uso de álcool. Estudos recentes demonstram retardo na progressão do esôfago de Barrett para estágios mais avançados com tratamento cirúrgico da DRGE.<sup>(59)</sup> Como o efeito carcinogênico da exposição crônica da laringe ao refluxo gastroesofágico patológico pode ser comparado ao esôfago de Barrett, é lícito inferir que o tratamento cirúrgico do refluxo trará os mesmos benefícios para prevenção de neoplasias faríngea e laringea. Contudo, mais estudos deverão ser desenvolvidos para se obter esse tipo de comprovação.

## CONCLUSÕES

Embora as manifestações extra-esofágicas da DRGE representem grupos heterogêneos de doenças, algumas caracterizações gerais podem ser feitas.

Devido particularmente à grande prevalência de "DRGE silenciosa" na população, o diagnóstico pode ser difícil. Exames tradicionais, como a endoscopia digestiva alta e a radiografia contrastada de esôfago,

estômago e duodeno, podem ser úteis no diagnóstico da DRGE e permanecem sendo importantes ferramentas para detecção de complicações esofágicas. Contudo, estes exames podem não confirmar a DRGE, e quando eles o fazem, não estabelecem o efeito causal entre a DRGE e os sintomas extra-esofágicos. A pHmetria-24h é o exame mais sensível para detectar a DRGE e desempenha um importante papel na avaliação de pacientes com manifestações extra-esofágicas. Contudo, pode não firmar a relação causal entre a DRGE e os sintomas extra-esofágicos. Neste ponto, o teste empírico com medidas anti-refluxo (comportamentais e farmacológicas) pode ser útil para se estabelecer o diagnóstico. Geralmente, as manifestações atípicas requerem terapia anti-secretora mais agressiva e por um período mais longo de tempo, quando em comparação com a DRGE com sintomas típicos. Vale ressaltar que as medidas comportamentais para se evitar a exacerbação do refluxo patológico estão indicadas a todos os pacientes com suspeita de DRGE e sintomas atípicos, sendo as principais: elevação da cabeceira da cama (15 cm), mo-



**Figura 2** - Diagrama sobre sugestão de abordagem diagnóstica e terapêutica para pacientes com manifestações extra-esofágicas da DRGE<sup>(23)</sup>

derar a ingestão de alguns alimentos na dependência da correlação com sintomas (gorduras, cítricos, café, bebidas alcoólicas, bebidas gasosas, produtos à base de tomate, chocolate), evitar deitar-se nas duas horas posteriores às refeições, evitar refeições copiosas, evitar o uso de roupas apertadas, suspensão do tabagismo, além de perda de peso na presença de obesidade. Uma sugestão de abordagem diagnóstica e terapêutica para pacientes com manifestações extra-esofágicas da DRGE é mostrada na Figura 2.

## REFERÊNCIAS

1. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1148-56.
2. Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(5):825-9.
3. Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp*. 1997;206:122-34; discussion 134-9, 157-9. Review.
4. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchasky B, Schnel TG, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology*. 1990;99(3):613-20. Comment in: *Gastroenterology*. 1990;99(3):613-20.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia; Sociedade Brasileira de Clínica Médica. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol*. 2002;28 Supl 1:S1-S28.
6. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest*. 2001;119(4):1043-8.
7. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC. The effects of an inhaled beta-2 adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest*. 2001;120(4):1184-9.
8. Ekstrom TK, Tibbling L. Influence of theophylline on gastro-oesophageal reflux and asthma. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;35(4):353-6.
9. Andersen LI, Schmidt A, Bundgaard A. Pulmonary function and acid application in the esophagus. *Chest*. 1986;90(3):358-63.
10. O'Connor JF, Singer ME, Richter JE. The cost-effectiveness of strategies to assess gastroesophageal reflux as an exacerbating factor in asthma. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1472-80. Comment in: *Am J Gastroenterol*. 1999;94(12):3658.
11. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(18):2161-8.
12. Juul-Hansen P, Rydning A, Jacobsen CD, Hansen T. High-dose proton-pump inhibitors as a diagnostic test of gastro-oesophageal reflux disease in endoscopic-negative patients. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(8):806-10.
13. Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Durnin AT, Taylor MD. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(1):59-66.
14. DeVault KR, Castell DO. Updated Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1434-42.
15. Moraes-Filho J, Ceconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian Consensus Group. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease; proposals for assessment classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):241-8.
16. Wong WM, Wong BC. Definition and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19 Suppl 3:S26-32.
17. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest*. 1998;114(1):275-83.
18. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med*. 1996;100(4):395-405.
19. Wong RK, Hanson DG, Waring PJ, Shaw G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8 Suppl):S15-22.
20. Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest*. 1999;116(3):766-74.
21. Wetscher GJ, Glaser K, Hinder RA, Perdakis G, Klingler P, Bammer T, et al. Respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease following medical therapy and following antireflux surgery. *Am J Surg*. 1997;174(6):639-42; discussion 642-3.
22. Wong WM, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19 Suppl 3:S33-43.
23. Bak YT. Management strategies for gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19 Suppl 3:S49-53.
24. Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Chest*. 1999;116(2):279-84. Comment in: *Chest*. 2000;117(4):1215-6; *Chest*. 2000;118(1):278-9; *Chest*. 2000;118(1):279.
25. Fontana GA, Pistolesi M. Cough 3: chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax*. 2003;58(12):1092-5. Comment in: *Thorax*. 2004;59(7):633; author reply 633-4.
26. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med*. 1996;156(9):997-1003.
27. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest*. 1993;104(5):1511-7. Comment in: *Chest*. 1993;104(5):1321-2.
28. DeMeester TR, Bonavina L, Lascone C, Courtney JV, Skinner DB. Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux. A prospective clinical trial and results of surgical therapy. *Ann Surg*. 1990;211(3):337-45.

29. Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2000;110(9):1462-6.
30. Johnson WE, Hagen JA, DeMeester TR, Kauer WK, Ritter MP, Peters JH, et al. Outcome of respiratory symptoms after antireflux surgery on patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg*. 1996;131(5):489-92.
31. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. 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*. 2002;127(1):32-5.
32. Eubanks TR, Omelanczuk PE, Hillel A, Maronian N, Pope CE 2nd, Pellegrini CA. Pharyngeal pH measurements in patients with respiratory symptoms before and during proton pump inhibitor therapy. *Am J Surg*. 2001;181(5):466-70.
33. Eubanks TR, Omelanczuk PE, Maronian N, Hillel A, Pope CE 2nd, Pellegrini CA. Pharyngeal pH monitoring in 222 patients with suspected laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg*. 2001;5(2):183-90; discussion 190-1.
34. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998;114(2 Suppl Managing):133S-181S. Comment in: *Chest*. 1999;115(2):602-3.
35. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(11):3131-8. Comment in: *Am J Gastroenterol*. 1999;94(11):3095-8.
36. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005;54(4):449-54.
37. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease. Experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest*. 2003;123(3):679-84. Comment in: *Chest*. 2003;123(3):659-60.
38. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8 Suppl):S9-14. Comment in: *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):598-9.
39. Allen CJ, Anvari M. Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax*. 1998;53(11):963-8.
40. Allen CJ, Anvari M. Preoperative symptom evaluation and esophageal acid infusion predict response to laparoscopic Nissen fundoplication in gastroesophageal reflux patients who present with cough. *Surg Endosc*. 2002;16(7):1037-41.
41. Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. A study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. *Chest*. 1976;69(4):512-5.
42. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1804-8.
43. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology*. 1997;113(3):755-60.
44. Tutuian R, Castell DO. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(3):174-9.
45. Toohill RJ, Kuhn JC. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med*. 1997;103(5A):100S-6S.
46. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8 Suppl):S1-3.
47. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PL. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(7):550-5.
48. Lindstrom DR, Wallace J, Loehrl TA, Meraati AL, Toohill RJ. Nissen fundoplication surgery for extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux (EER). *Laryngoscope*. 2002;112(10):1762-5.
49. Vaezi MF, Douglas MH, Ours TM. ENT manifestations of GERD: a large prospective study assessing treatment outcome and predictors of response. *Gastroenterology*. 2001;120 Suppl A:118.
50. Hinder RA, Branton SA, Floch NR. Surgical therapy for supraesophageal reflux complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med*. 2000;108 Suppl 4a:178s-80s.
51. Waring JP, Lacayo L, Hunter J, Katz E, Suwak B. Chronic cough and hoarseness in patients with severe gastroesophageal reflux disease. Diagnosis and response to therapy. *Dig Dis Sci*. 1995;40(5):1093-7.
52. Westcott CJ, Hopkins MB, Bach K, Postma GN, Belafsky PC, Koufman JA. Fundoplication for laryngopharyngeal reflux disease. *J Am Coll Surg*. 2004;199(1):23-30. Comment in: *J Am Coll Surg*. 2004;199(5):837; author reply 838.
53. So JB, Zeitels SM, Rattner DW. Outcome of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery*. 1998;124(1):28-32.
54. Hanson DG, Jiang JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *Am J Med*. 2000;108 Suppl 4a:112s-9s.
55. Mattioli G, Sacco O, Gentilino V, Martino F, Pini Prato A, Castagnetti M, et al. Outcome of laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication in children with gastroesophageal reflux disease and supraesophageal symptoms. *Surg Endosc*. 2004;18(3):463-5.
56. Copper MP, Smit CF, Stanojcic LD, Devriese PP, Schouwenburg PF, Mathus-Vliegen LM. High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000;110(6):1007-11.
57. Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med*. 2003;115 Suppl 3a:81s-9s.
58. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2013-8.
59. Gurski RR, Peters JH, Hagen JA, DeMeester SR, Bremmer CG, Chandrasoma PT, et al. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. *J Am Coll Surg*. 2003;196(5):706-12; discussion 712-3. Comment in: *Gastroenterology*. 2004;126(1):351-2; discussion 352-3; *J Am Coll Surg*. 2003;197(5):882-3.