



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Refluxo Laringo-faríngeo – As nuances em ORL e a sua relação com o Tabaco

André Filipe Seabra Nunes

Julho'2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Refluxo Laringo-faríngeo – As nuances em ORL e a sua relação com o Tabaco

André Filipe Seabra Nunes

Orientado por:

Professor Doutor Óscar Dias

Julho'2017

Abstract

The larynx is one of the body parts which have been increasingly susceptible to damage over the years, with the laryngo pharyngeal reflux as a frankly growing condition. Tabagism, with a long-standing record in historical pages, is also a strong promoter of laryngeal lesions and reflux itself, as well as of its consequences, notably affecting the laryngeal natural defence mechanisms. The variability of manifestations and the signs and symptoms resemblance with other pathologies cause a particularly important need for special attention to its diagnostic, making several scores a must use tool in routine observations, such as the RSI and the RFS, with the goal of evaluating the likeliness of the presence of disease and, in such case, an early identification. The consequences regarding the decreased life quality are significant, notably in voice professional users, decreasing their ability to use it as well.

Concerning the disease management, it requires continued and prolonged care. The response to therapeutics is not always favourable, revealing unsatisfactory effectiveness, with the PPIs as the main cornerstone of treatment, which can be interchanged between them. An adapted and versatile multidisciplinary approach should be used from case to case, and patient education regarding the disease should be carefully focused. Lifestyle changes, let alone smoking cessation, are critical for managing signals and symptoms, as well as the disease itself, and should not be disregarded. Thus, it is crucial to research more effective means to raise awareness concerning smoking habits and to improve disease management.

Resumo

A laringe é um dos locais do corpo humano cujas agressões sofridas têm vindo gradualmente a aumentar com o avançar dos tempos, sendo o refluxo laringo-faríngeo uma condição em franco crescimento. O tabagismo, presente na história mundial há longo, é também um potenciador de lesão laríngea e de refluxo, assim como dos seus efeitos, atingindo especialmente os mecanismos de defesa naturais da laringe. A variedade da sua manifestação e a partilha de sinais e sintomas com outras patologias leva a que seja importante a especial atenção ao seu diagnóstico, devendo ser usadas escalas, principalmente o RSI e RFS, em observações de rotina, de forma a se averiguar a probabilidade da existência do problema e de o identificar o mais precocemente possível. Os seus efeitos na diminuição de qualidade de vida são significativos,

atingindo especialmente os profissionais da voz, ficando menos aptos a usá-la tão eximamente.

Relativamente à gestão da doença, esta requer cuidados continuados e prolongados. A resposta à terapêutica apresenta inconsistências, sendo a sua eficácia por vezes insatisfatória, sendo os IBPs a base, podendo serem alternados entre eles. Requer uma abordagem multidisciplinar, variável e adaptada a cada circunstância, sendo especialmente importante a educação do paciente relativamente à patologia. As mudanças de estilo de vida, incluindo a cessação tabágica, são essenciais para o controlo da doença, factores muitas vezes desprezados. Assim, é importante a investigação de formas mais eficazes de alerta sobre os efeitos do tabagismo e de que forma se pode controlar melhor a doença.

Métodos

Pesquisa de artigos na base de dados Pubmed, recorrendo às palavras-chave abaixo mencionadas, com exclusão de artigos sem ser em língua inglesa, escolhendo-se artigos acima do ano 1990. Usou-se o software *Mendeley* para a elaboração das referências do texto. Legendas das imagens traduzidas literalmente dos artigos originais para Português.

Keywords

Laryngo Pharyngeal Reflux; tobacco; smoking and laryngo pharyngeal reflux; smoking and reflux in otorhinolaryngology; quality of life changes with laryngo pharyngeal reflux.

Refluxo laringo-Faríngeo; Tabaco; Tabagismo e refluxo laringo-faríngeo; tabagismo e refluxo em otorrinolaringologia; mudanças na qualidade de vida com refluxo laringo-faríngeo.

Siglário

- *Laryngo Pharyngeal Reflux disease* (LPRd)
- *Gastro Esophageal Reflux disease* (GERd)
- Isoenzima Anidrase Carbónica (CA).
- Índice de Massa Corporal (IMC)
- *Reflex Symptom Index* (RSI)
- *Voice Handicap Index* (VHI)
- *Ear, Nose and Throat* (ENT)

- Esfíncter Esofágico Superior/Inferior (EES/I)
- Inibidores da bomba de Protões (IBP)
- *Reflux Finding Score* (RFS)
- Ensaio de Detecção de Dano do ADN Primer-ligado (PADDA)
- Tabagismo Electrónico (TE)
- Tabagismo Convencional (TC)

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Abstract	3
Resumo.....	3
Métodos	4
Keywords.....	4
Siglário.....	4
Introdução.....	7
Fisiopatologia e sintomas da LPRd	7
Sintomatologia da LPRd	7
Lesões dos mecanismos de defesa laríngeos.....	9
Prevalência da LPRd	11
Métodos de diagnóstico de LPRd.....	14
História Pessoal	15
RSI – Reflux Symptom Index.....	16
Monitorização de refluxo – pHmetria.....	18
Monitorização de gradientes de pressão - manometria.....	21
RFS - Reflux Finding Score	22
Outros métodos de diagnóstico.....	27
Condições e factores de risco associados à LPRd.....	28
A História do Tabaco em ORL.....	33
Mecanismos de lesão do tabaco em ORL e condições associadas	34
Tratamento da LPRd.....	39
Mudanças de estilo de vida.....	39
Tratamento farmacológico.....	40
Inibidores da bomba de Protões (IBP)	41
Tratamento cirúrgico.....	43
Outros tratamentos.....	43
Cessaçãotabágica e Tabagismo electrónico	44
Considerações finais relativamente ao tratamento.....	45
Conclusão	48
Agradecimentos	51
Referências.....	52

Introdução

Nos últimos 50 anos, uma investigação e um interesse acentuados pela condição denominada *Laryngo Pharyngeal Reflux disease* (LPRd) têm-se vindo a manifestar, devido à sua crescente prevalência na sociedade moderna (Toohill and Kuhn 1997). Inicialmente pensado como uma variante da *Gastro Esophageal Reflux disease* (GERd), a LPRd tem vindo a impor-se como sendo uma doença de intensidade preocupante e que leva os seus doentes a terem inúmeras preocupações, causando diversos distúrbios com sinais e sintomas variados crónicos do ouvido, nasais e garganta, levando por vezes a idas a profissionais de saúde. É importante que estes sintomas podem também ser causados por outras etiologias, nomeadamente abuso da voz, alergias, asma e tabagismo em si (Saruc et al. 2012).

Assim sendo, este trabalho procura sintetizar a informação relativa à LPRd e averiguar a associação do tabagismo a ela, verificando pontos em comum entre estas duas condições lesivas para a laringe e quais são as suas consequências, assim como proceder correctamente para as suas resoluções.

Fisiopatologia e sintomas da LPRd

A fisiopatologia da LPRd é ainda algo desconhecida (Johnston et al. 2004), levando a inúmeras dúvidas sobre como exactamente se despoleta a doença, como se desenvolve e quais as condições específicas para tal, tendo em conta que nem sempre a sintomatologia reflecte o grau de lesão observada (Tae et al. 2011). Uma das principais ideias é que se trata do efeito directo do refluxo do conteúdo gástrico na mucosa da laringe e da faringe, sendo a acidez e a pepsina nele contidos os grandes agressores, cuja resistência destas mucosas a estes agentes se encontra diminuída (Johnston et al. 2004; Yim 2016). Outra forma de agressão do sistema laríngeo é o possível mecanismo indirecto de reflexo esofágico, pela estimulação dos nervos aferentes vagais existentes no esófago proximal e distal, causando os sintomas através de activação dos reflexos de tosse, dor torácica e broncoconstrição reflexa (Saruc et al. 2012; Yim 2016).

Sintomatologia da LPRd

A LPRd caracteriza-se por ter sintomas intermitentes, de carácter principalmente diurno, na posição de pé, ao invés da GERd, sendo eles principalmente a rouquidão,

Symptom	Number	Percent
1. Hoarseness or a problem with your voice	131	38,5
2. Clearing your throat	164	48,2
3. Excess throat mucus or postnasal drip	130	38,2
4. Difficulty swallowing food, liquids, or pills	99	29,1
5. Coughing after you ate or after lying down	110	32,3
6. Breathing difficulties or choking episodes	108	31,8
7. Troublesome or annoying cough	105	30,9
8. Sensation of something sticking in your throat or a lump in your throat	138	40,6
9. Heartburn, chest pain, indigestion, or stomach acid coming up	177	52

sensação de globus pharyngeus, cansaço vocal, pigarreio frequente, corrimento nasal posterior, disfagia e garganta seca, com a falta dos sintomas típicos de refluxo, daí as designações de sintomas atípicos (Saruc et al. 2012), podendo a LPRd ser designada de laringite de refluxo, refluxo extra-esofágico, refluxo supra-esofágico, refluxo gastro-faríngeo ou refluxo atípico (Pontes and Tiago 2006; Yim 2016).

TABELA 1 - FREQUÊNCIA DE SINTOMAS REFERIDOS NO RSI INDEXADO PELOS PARTICIPANTES DO ESTUDO (SPANTIDEAS ET AL. 2015)
(SPANTIDEAS ET AL. 2015)

No caso de profissionais da voz, como cantores ou professores, podem ocorrer falhas na voz, aumento de tempo de aquecimento vocal, colocação de voz limitada, diminuição do espectro vocal possível de atingir, e excesso de muco laríngeo produzido, sendo este de diversas cores (branco, amarelo, verde), sem no entanto existir registo de patologia nasal ou sinusal, estando quase sempre associada a LPRd a uma patologia da voz concomitante (Toohill and Kuhn 1997). Um sintoma por vezes pouco falado da LPRd, causado principalmente pelo tabaco, é o mau hálito (Sanli et al. 2016).

A LPRd está associada a pessoas com Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado, acima de 25 especialmente, apesar de existirem estudos que afirmam que o IMC elevado está apenas mais relacionado com a

	GERD with LPR	GERD without LPR	p value
Age (years)	38.7 ± 10.2	43.8 ± 11.5	0.08
Gender (male)	71%	55%	0.04
ERD	62%	33%	0.001
BE	13%	6.6%	0.01
BMI (kg/m ²)	34.2 ± 8.1	29.1 ± 6.3	0.04
Hiatal hernia	53%	24%	0.005
Disease duration (years)	18.1 ± 6.2	12.4 ± 4.2	0.04
<i>H. pylori</i> frequency	60%	62%	>0.05
Corpus gastritis	24%	33%	0.04

GERD gastroesophageal reflux disease, *LPR* laryngopharyngeal reflux, *ERD* erosive reflux disease, *BE* Barrett esophagus, *BMI* body mass index

TABELA 2 CARACTERÍSTICA DEMOGRÁFICAS E CLINICOPATOLÓGICAS DE GERD COM E SEM LPRD (SARUC ET AL. 2012)

existência de episódios esofágicos e não com a LPRd em si (Saruc et al. 2012). Considera-se também a hérnia do hiato um factor de risco para o desenvolvimento de LPRd (Saruc et al. 2012).

Patologias como o síndrome de intestino irritável também demonstraram uma maior relação com a LPRd (Spantideas et al. 2015).

Todas as estruturas adjacentes à laringe podem estar afectadas, como a faringe, a árvore tráqueo-brônquica e o esófago, sendo que este último possui maiores armas contra a acidez do refluxo, nomeadamente o pH salivar mais elevado, o peristaltismo esofágico, bombas de protões extra-gástricas e produção de Factores de Crescimento Epidermais.

Lesões dos mecanismos de defesa laríngeos

Mesmo tendo em conta que a base biológica e fisiopatológica para o dano ainda não esteja conhecida completamente, podem-se fazer diversas inferências relativamente ao seu mecanismo. As estruturas supra-esofágicas possuem uma menor resistência à acidez e ao conteúdo gástrico do que a mucosa esofágica (Johnston et al. 2004). Desta forma, mesmo poucas presenças do conteúdo gástrico na laringe conseguem provocar dano intenso (Johnston et al. 2004). Um dos primeiros princípios que se identificam para a existência de refluxo é a falha dos mecanismos de defesa da laringe (Johnston et al. 2004). Assim, em primeira linha, temos a falha dos mecanismos supra-esofágicos físicos de contenção de refluxo (Dua et al. 1998). O Esfíncter esofágico superior (EES) separa o esófago, com a mucosa mais capaz de sustentar eventos de refluxo, até 50 diários, que ocorrem na população geral (Johnston et al. 2004), da mucosa laringo-faríngea. Se este perder a capacidade de manter o seu tónus, ou se existirem factores que impeçam o seu correcto funcionamento, o refluxo gástrico passa para um terreno onde basta que existam 3 eventos semanais para gerar lesão. Este esfíncter reage de forma reflexa a um aumento de volume no esófago, sendo que se esta resposta

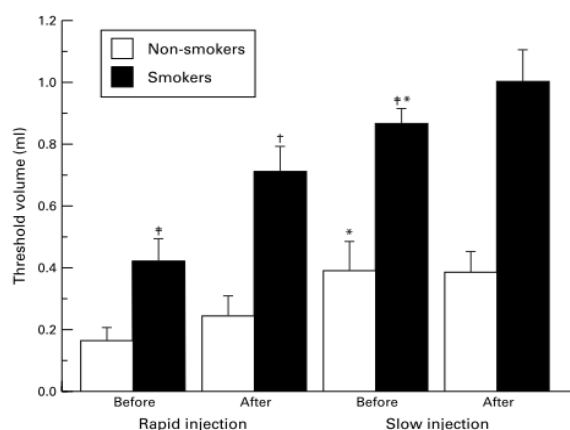


FIGURA 1 LIMIAR DE VOLUME REQUERIDO PARA DESPOLETAR O REFLEXO FARINGO-ESFÍNCTER ESOFÁGICO SUPERIOR. INJECCÃO RÁPIDA DE ÁGUA VS INJECCÃO LENTA. ANTES DE FUMAR VS APÓS FUMAR. FUMADORES VS NÃO FUMADORES (DUA ET AL. 1998)

existir, o esfíncter é capaz de contê-lo, forçando o esvaziamento faríngeo, fechando a via aérea (introito da traqueia) e forçando o deglutir, sendo a deglutição um outro mecanismo de protecção que pode falhar. Tendo em conta que a velocidade de refluxo pode ser diferente de pessoa para pessoa, especialmente se for fumadora, também é de notar que o esfíncter reage de maneira diferente consoante essa velocidade (Dua et al. 1998).

Outro mecanismo de defesa contra o refluxo, desta vez de carácter químico, é a falha da Isoenzima Anidrase Carbónica III (CA-III). As CAs catalisam a hidratação reversível do dióxido de carbono, produzindo iões de bicarbonato, sendo depois bombeados para o espaço extra-celular, onde conseguem neutralizar a acidez do refluxo, sendo que ao elevarem o pH, contribuem indirectamente também para a inactivação da pepsina, uma protease que se encontra no refluxo gástrico produzida pelas células parietais do estômago, sendo que as CAs são diversas, com diferenças na sua actividade e distribuição tecido-específica. No esófago, estão presentes as CA-I a CA-IV, e na laringe especialmente a CA-III, sendo importantes para conseguirem aumentar o pH do refluxo, podendo aumentar de 2.5 até à neutralidade, por exemplo (Johnston et al. 2004). Em estudos feitos relativamente à GERd, verifica-se um aumento da CA-III em resposta ao aumento da acidez esofágica, contrariando a sua acção. Na LPRd, a CA-III encontra-se diminuída em grande parte dos casos, especialmente na região das cordas vocais, ao contrário da comissura posterior. A presença de maior quantidade de CA-III nesta região pode ajudar também a protegê-la do desenvolvimento de carcinoma escamoso (Tae et al. 2011). Existe uma relação entre o nível de CA-III na comissura posterior e o grau da doença, sendo que quanto maior, mais alto é o grau, dando a ideia de que a reserva de CA-III das cordas vocais é esvaziada à medida que a gravidade da LPR aumenta, sendo que os níveis elevados de CA-III na comissura posterior a protege de neoplasia (Johnston et al. 2004). Em população controlo sem LPRd, não se encontravam sinais de detecção imunológica de pepsina na laringe, mas na vasta maioria dos pacientes com LPRd sim, existindo a sugestão que será a pepsina a causar a depleção de CA-III das células das cordas vocais, não conseguindo assim a mucosa dessa área produzir bicarbonato suficiente para contrariar a acidez dos refluxos, levando a baixo pH, predispondo os tecidos à agressão, permitindo a continuação da actividade da pepsina, que precisa de meios ácidos para estar activada, até um pH de 6.5, conseguindo assim penetrar nos tecidos laríngeos e faríngeos, causando dano directo, sendo também endocitada para o interior das células (Amin et al. 2001; Andrés Coca-

Pelaz 2013; Martinucci et al. 2013). Este dano, em termos microscópicos, causa também alterações nas funções de barreira epiteliais, com diminuição da expressão de E-caderina, associado a diversos cancros, sendo o seu grau de expressão definidor do grau de diferenciador tumoral, sendo, portanto, um importante elemento na função do epitélio normal. O tabaco também exerce um papel na diminuição da expressão da E-caderina (Reichel et al. 2008).

Apesar de na LPRd a clearance esofágica estar bem mantida, por vezes existem alterações da mesma, podendo ser associadas à GERd que depois degeneram em LPRd mais tarde, sendo necessário uma maior frequência de deglutimentos, especialmente nos fumadores (Dua et al. 1998).

Assim percebe-se também como é que possa existir LPRd sem haver

GERd com a falha destes mecanismos: se não forem capazes de reter os refluxos fisiológicos que ocorrem e que a mucosa esofágica sustém, ao passar para a faringe e laringe, causa lesão das mesmas, mesmo com o restante mecanismo inferior íntegro.

É notória a diminuição da qualidade de vida nos pacientes com GERd, havendo estudos efectuados que o comprovam recorrendo a escalas de qualidade de vida, sendo que o mesmo ocorre com a LPRd, em escalas relativamente semelhantes (Kamani et al. 2012; Lee et al. 2014; Tomita et al. 2015).

Prevalência da LPRd

A prevalência da LPRd na população geral é difícil de discernir com exactidão. Não existe um meio de diagnóstico fácil e universalmente aprovado disponível para estudos epidemiológicos de larga escala. A maior discrepância entre os estudos reportados de LPRd assenta nos métodos usados por cada investigador, com a ajuda da falta de definição universalmente aceite de LPRd (Spantideas et al. 2015). As diferenças na selecção da população investigada também contribuem para dados discrepantes (Andrés Coca–Pelaz 2013; Kamani et al. 2012; Spantideas et al. 2015).

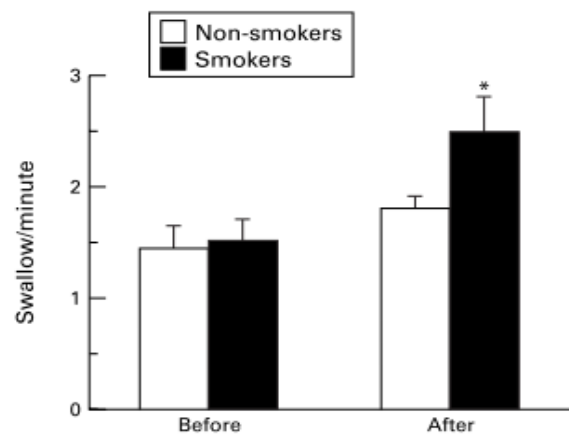


FIGURA 2 GRÁFICO DE DEGLUTIÇÕES ESPONTÂNEAS POR MINUTO ANTES DE DEPOIS DO ACTO DE FUMAR (DUA ET AL. 1998)

A maior parte da data existente deriva de pacientes com queixas que se dirigem aos cuidados de saúde devido a outras patologias e etiologias, não exclusivamente da LPRd. Este dado é relevante, pois ela tem um impacto negativo significativo na qualidade de vida dos pacientes, como já anteriormente abordado (Kamani et al. 2012; Lee et al. 2014; Tomita et al. 2015). A doença é muitas vezes diagnosticada impropriamente ou não diagnosticada em Otorrinolaringologia (ORL), o que aumenta a incerteza relativamente à sua prevalência e aos factores predisponentes, assim como a co-morbilidades associadas (Spantideas et al. 2015; Toohill and Kuhn 1997). Os sintomas são inespecíficos e são comumente observados na clínica ORL, associados com outras doenças. Calcula-se que dos doentes que recorram aos cuidados de saúde ORL, cerca de 10% tem LPRd concomitante com a doença que os fez recorrer a eles, (Lee et al. 2014), sendo que destes com LPRd, mais de 50% tem queixas de tosse crónica e alterações da voz (Tae et al. 2011).

Estima-se que a prevalência de sintomas associados à LPRd no Reino Unido seja à volta dos 15-20% (Kamani et al. 2012). Na população grega, um estudo coloca a prevalência em volta dos 19% na população geral (Spantideas et al. 2015), apoiando a ideia que a prevalência da população geral se situe entre os 15-20%, tendo sempre em conta as limitações dos estudos. Ainda assim, existem outros trabalhos que indicam que os pacientes que recorrem à medicina geral no Reino Unido têm LPRd em 26.5% dos casos, usando um RSI score superior a 10 (Kamani et al. 2012), ou chegar a 34.4%, sugerindo que seja ainda mais comum do que se possa pensar (Kamani et al. 2012).

A prevalência de LPRd também varia consoante as patologias associadas que os pacientes têm. Alguns outros

Subgroup and diagnosis	n	Abnormal (+) reflux testing	
		n	%
Vocal abuse/misuse/overuse syndromes			
Muscle tension dysphonia	23	18	78
Vocal nodules	5	2	40
Acute vocal cord hemorrhage	2	1	50
SUBTOTAL	30	21	70
Neoplastic conditions			
Vocal cord carcinoma	6	4	67
Polypoid degeneration	5	5	100
Papillomatosis	5	4	80
Intracordal cysts	4	4	100
Subglottic stenosis	3	3	100
Vocal process granuloma	1	1	100
SUBTOTAL	24	21	88
Neuromuscular conditions			
Paralysis and paresis	7	4	57
Spasmodic dysphonia	2	1	50
Presbylaryngis/atrophy	5	3	60
SUBTOTAL	14	8	57
Miscellaneous conditions			
Cervical dysphagia	3	3	100
Chronic cough	3	2	67
Globus pharyngeus	1	1	100
Hypothyroidism	2	0	0
Zenker's diverticulum	1	1	100
SUBTOTAL	10	7	70
TOTAL	78	57	73

TABELA 3 RESULTADOS DE TESTE DE REFLUXO POR SUBGRUPO/DIAGNÓSTICO (KOUFMAN ET AL. 2000)

factores também contribuem para o seu aparecimento, como por exemplo a existência de lesões nas cordas vocais ou neoplasia (88% dos doentes têm LPRd), disfonia muscular (70% dos doentes) (Koufman, Amin, and Panetti 2000), sendo que em média, cerca de 50% dos pacientes com disfunções da voz e da laringe em centros terciários experientes de investigação da voz apresentam LPRd (Amin et al. 2001; Koufman et al. 2000). É importante referir que a maior parte dos estudos mostrou uma relação epidemiológica entre estas patologias e não uma relação causal entre elas, sendo necessários mais estudos para perceber se a LPRd é uma causa ou consequência dela, ou se simplesmente existem concomitantemente devido a outros factores (Koufman et al. 2000). Ainda assim, a probabilidade de que a LPRd possa estar envolvida em parte na promoção ou progressão de lesões e doenças laríngeas é alta (Toohill and Kuhn 1997).

Relativamente à prevalência entre sexos, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes em diversos estudos

efectuados, mantendo-se uma prevalência semelhante (Kamani et al. 2012; Spantideas et al. 2015), enquanto em outros detectou-se um aumento na prevalência no sexo masculino, mas com possíveis viés na escolha da população (Saruc et al. 2012; Spantideas et al. 2015). No que toca à prevalência etária, a maior parte dos sintomas apresenta-se na faixa etária entre os 34 e os 49 anos (34.4%) e os 50 e os 64 anos (40.6%) (Spantideas et al. 2015). A prevalência na população geral encontra-se reportada entre os 7% e os 64%, com sintomas de refluxo entre os 30% e os 50% (Koufman et al. 2000). Outros estudos apontam diferentes distribuições da incidência de LPR, sendo a distribuição equiparável com os dados acima referidos.

A faixa etária dos 18 aos 40 anos é a mais poupada relativamente à presença de sintomas, com a faixa etária dos 60+ a ter também uma baixa incidência (10%) (Kamani

Age_group	LPR_status		
	No LPR	LPR	Total
18-30			
N	51	16	67
% of 18-30 s	76.1 %	23.9 %	100.0 %
% within LPR_status	20.6 %	12.3 %	17.7 %
31-40			
N	52	17	69
% of 31-40 s	75.4 %	24.6 %	100.0 %
% within LPR_status	21.0 %	13.1 %	18.3 %
41-50			
N	62	44	106
% of 41-50 s	58.5 %	41.5 %	100.0 %
% within LPR_status	25.0 %	33.8 %	28.0 %
51-60			
N	50	40	90
% of 51-60 s	55.6 %	44.4 %	100.0 %
% within LPR_status	20.2 %	30.8 %	23.8 %
Over 60			
N	33	13	46
% of over 60 s	71.7 %	28.3 %	100.0 %
% within LPR_status	13.3 %	10.0 %	12.2 %
Total			
N	248	130	378
% within Age_group	65.6 %	34.4 %	100.0 %
% within LPR_status	100.0 %	100.0 %	100.0 %

LPR_status: no LPR = score <10, LPR = score 10+

TABELA 4 INCIDÊNCIA DE LPR NOS DIFERENTES ESCALÕES ETÁRIOS (KAMANI ET AL. 2012)

et al. 2012) No entanto, certos estudos apontam que não existem grandes diferenças estatisticamente significantes relativamente à prevalência nas diferentes idades (Saruc et al. 2012).

É de notar o factor aditivo da presença de sintomas no RSI: por cada sintoma reportado, a probabilidade de haver mais sintomas aumenta, sendo normal encontrar mais do que um sintoma (Belafsky, Postma, and Koufman 2001b; Smit et al. 2000).

Relativamente à GERd, podendo ser uma entidade isolada da LPRd, também tem um papel importante no desenvolvimento de alterações funcionais da voz e de neoplasia laríngea, com um impacto etiológico estimado em dois terços nestas patologias, sendo importante referir que em cerca de 20% dos pacientes com sintomas proximais (sintomas atípicos de refluxo) apresenta também sintomas distais (azia, regurgitação, dor retro-esternal) (Toohill and Kuhn 1997).

Métodos de diagnóstico de LPRd

Os sintomas da LPRd são muitas vezes inespecíficos e aparecem frequentemente na clínica, e é tão importante quanto difícil identificá-los como sugestivos da doença. O seu diagnóstico é um assunto controverso e nada consensual (Lee et al. 2014), com diversas formas utilizadas por vários investigadores e com muitas dúvidas pelo meio, como é possível observar através de diversos estudos. Como uma patologia de etiologia multivariável, sintomatologia inespecífica que se confunde com a de outras patologias (Lee et al. 2014; Yim 2016) e variedade de apresentação, a investigação a fazer incide sobre diversos factores que possam estar relacionados com o seu despoletar (Yim 2016). Assim, uma averiguação cuidada da história pessoal, hábitos, estilo de vida, patologias associadas, registo dos sintomas e sinais identificados e exames complementares todos juntos levam a uma suspeita mais ou menos acentuada do diagnóstico de LPRd. É também normal encontrar na população normal sinais como dispepsia, azia ou *globus pharyngeus* (Kamani et al. 2012).

Os sintomas muitas vezes despoletam uma ansiedade importante nos doentes, como a rouquidão ou a sensação de corpo estranho na garganta, levando-os a pensar em doença maligna.

De forma a tornar o processo mais objectivo, simplificado e mais precisamente caracterizar a patologia, recorrem-se a diversas escalas criadas para estes efeitos. Envolve a observação cuidada da cavidade oral, cavidade nasal, ouvidos e pescoço.

Pode-se considerar o diagnóstico de LPRd um diagnóstico de exclusão, sendo que o mais importante a excluir é doenças malignas (Barry and Vaezi 2010).

Ao longo do tempo, diversos meios de diagnóstico foram considerados o gold standard para o seu diagnóstico, variando consoante novos dados fossem divulgados e novos estudos efectuados. Assim, hoje em dia, usam-se os diversos meios para chegar ao diagnóstico, sendo os principais a história pessoal, o RSI e o RFS, mas não sendo suficientes (Friedman et al. 2012), devem-se usar os restantes exames complementares em casos de falta de resposta aos scores e de forma confirmatória (Friedman et al. 2012; Habermann et al. 2012; Koufman, Sataloff, and Toohill 1996; Pontes and Tiago 2006).

História Pessoal

Os dados demográficos do indivíduo são um ponto a ter em consideração, nomeadamente a idade, o género, o peso e a altura. Relativamente à história da pessoa, importa ter atenção aos sintomas que apresenta e há quanto tempo, a intensidade dos mesmos, em que situações os apresentam, qual o impacto que têm na sua vida, alimentação, exercício efectuado, IMC, medicação tomada, patologia associada ou passada, distúrbios psicossomáticos e hábitos tabágicos, alcoólicos ou narcóticos. Certos componentes do estilo de vida, como por exemplo a hora da última refeição, o tempo decorrido até deitar no dia e a elevação da cabeceira durante o sono e o consumo de café ou refrigerantes são relevantes (Kamani et al. 2012). Os bloqueadores de canais de cálcio, os esteroides e os nitratos são medicamentos passíveis de influenciar o grau de refluxo.

Relativamente aos sintomas e sinais apresentados pelos doentes, não sendo eles patognomónicos da doença, têm valores de predição diferente para a doença. O com maior valor preditivo da doença são o pseudosulco vocal (entre 70% a 90%), o edema aritnoideu (70%), o eritema da parede aritenóidea interna (29%), a parede posterior da faringe em padrão de pedras da calçada (21%), o eritema aritnoideu (19%) e a granulosidade da parede interna aritenóidea (13%) (Pontes and Tiago 2006).

A patologia associada tanto pode indicar causa ou consequência de LPRd, sendo importante fazer a averiguação da mesma, não só como etiologia, mas como causalidade também. Relativamente a este ponto, estão a ser feitos estudos necessários para compreender qual o papel da associação da LPRd com eles.

Cada um destes elementos, como potenciais factores de risco, deve ser avaliado, sendo o estilo de vida um importante indicador de probabilidade de diagnóstico e uma

área onde se pode incidir no seu tratamento. Uma cuidadosa investigação de toda esta história leva a um grau de suspeição mais ou menos acertado de LPRD.

RSI – Reflux Symptom Index

Um dos mais importantes métodos de investigação da doença é o *Reflux Symptom Index* (RSI), um questionário auto-avaliativo. A LPRD está associada a diversos sintomas e queixas que os pacientes referem ao longo do tempo. No entanto existe um conjunto de sintomas que se manifesta mais frequentemente que os restantes, sendo eles a base para o RSI. Através dele, é possível analisar a intensidade dos diferentes sintomas experienciados na doença, de forma psicométrica. Esta escala permite também avaliar resposta a tratamentos, com avaliações antes e após os mesmos, avaliando por tanto o *outcome* da doença, uma ferramenta útil em ORL. É importante referir que o RSI é uma variável independente do sexo (Friedman et al. 2012).

O RSI avalia os acontecimentos num período temporal referente ao mês anterior ao seu preenchimento, constituído por 9 itens, indo desde 0 (sem sintomas), até 5 (problema severo). O score máximo possível é de 45. É facilmente aplicável, introspectivo, facilmente reproduzível e tem uma excelente validade, tendo a simplicidade de poder ser preenchido em menos de 1 minuto.

Tendo em conta a inespecificidade dos sintomas, é considerada normal a existência de um certo score de RSI, usualmente inferior a 13. Este score é variável consoante o investigador que o utiliza e o estudo em questão. O autor do score, Belafsky et al., colocou-o nos 13 (Belafsky, Postma, and Koufman 2002), de acordo com os dados recolhidos de controlos automáticos e sem evidência de LPRD. Outros estudos usam outros valores, dependendo da amostra principalmente da amostra, ou de outras variáveis, usando por exemplo o limite como 9 (Habermann et al. 2012; Hamdan et al. 2012) ou 10 (Kamani et al. 2012).

Os sintomas avaliados no RSI são então: Rouquidão ou problemas com a voz; pigarreio; muco excessivo na garganta; dificuldades em engolir comida, líquidos ou comprimidos; tossir após comer ou deitar; dificuldades respiratórias ou engasgamentos; tosse irritante; *globus pharyngeus*; sensação de algo na garganta; azia, dor no peito, indigestão ou refluxo ácido. (Belafsky et al. 2002)

Within the last month, how did the following problems affect you? <i>Circle the appropriate response.</i>	0 = No Problem 5 = Severe Problem					
1. Hoarseness or a problem with your voice	0	1	2	3	4	5
2. Clearing your throat	0	1	2	3	4	5
3. Excess throat mucus or postnasal drip	0	1	2	3	4	5
4. Difficulty swallowing food, liquids, or pills	0	1	2	3	4	5
5. Coughing after you ate or after lying down	0	1	2	3	4	5
6. Breathing difficulties or choking episodes	0	1	2	3	4	5
7. Troublesome or annoying cough	0	1	2	3	4	5
8. Sensations of something sticking in your throat or a lump in your throat	0	1	2	3	4	5
9. Heartburn, chest pain, indigestion, or stomach acid coming up	0	1	2	3	4	5
	TOTAL					

TABELA 5 REFLUX SYNTOM INDEX (RSI) (BELAFSKY ET AL. 2002)

O *globus pharyngeus* é nada mais que uma alteração funcional, sem alteração estrutural, sendo muitas vezes um sintoma acompanhado pelos outros, mas sem relação traduzida em meios complementares (Smit et al. 2000).

Os últimos pontos abordados são mais relativos à GERd e não propriamente à LPRd, não estando presentes em certos doentes. Outros questionários estão disponíveis relativamente à GERd (Belafsky et al. 2002). Relativamente à dispepsia, nos pacientes com um alto score (acima de 3), a prevalência de LPRd é mais elevada (74.3%) do que nos com baixo score (de 0 a 2) (25.7%), mantendo portanto uma relevância importante (Kamani et al. 2012).

Este score foi testado nas suas qualidades com o uso de outros meios complementares de diagnóstico como a pHmetria de dupla sonda de ambulatório de 24 horas e com o recurso à escala de *Voice Handicap Index* (VHI).

No entanto, apesar das suas vantagens, apresenta também algumas possíveis complicações que impedem o seu uso como ferramenta de diagnóstico isolada.

Antes de mais, tendo em conta que os sintomas que constituem o índice são maioritariamente inespecíficos da doença em si, não permite o diagnóstico efectivo, mas sim um maior indício da presença da doença. Isto limita a eficiência desta ferramenta, por não poder fornecer um diagnóstico.

De seguida, o valor de indício de doença varia de instituto para instituto, localidade para localidade, de equipa de investigação para equipa de investigação. Como já foi referido, o valor inicialmente definido para um score normal seria de 13, no entanto, existem estudos que referem diferentes scores normais, como por exemplo até

10 (Kamani et al. 2012). Esta questão também leva a alterações da prevalência e suspeita diagnóstica consoante os diferentes estudos científicos.

Existe ainda mais uma situação que se reporta ao facto de ser uma auto-avaliação, o que significa que pode não ser puramente objectiva. Como exemplo, temos o facto de que um sintoma, com a mesma intensidade em duas pessoas diferentes, pode ser avaliado de forma diferente por cada uma delas, por ser mais ou menos perturbador, levando a um grande viés de subjectividade. Isto também se traduz na discordância entre a severidade de sintomas reportados e o registo de pHmetria (Friedman et al. 2012; Pontes and Tiago 2006). O facto de poder haver interpretações incorrectas dos sintomas enunciados também contribui para erros na resposta, quando o paciente a quem é submetido o questionário considerar o sintoma referido como outro que não o que tem, ou que assume que o que sente é o que é referido.

Outros sintomas podem estar associados à LPRd, podendo ser consequência dele, como por exemplo sinusite, otite média com efusão ou aspiração de ácido pelos pulmões, que não são referidos no RSI (Yim 2016).

Assim, numa avaliação usando o RSI como instrumento de diagnóstico, é possível observar uma prevalência de 4-10% em clínicas ENT (Kamani et al. 2012), valores algo aquém da prevalência normal numa população geral.

Apesar dos diversos obstáculos apresentados pelo RSI, este continua a ser uma arma importante na tentativa de organizar os sintomas vasta e clinicamente para o cuidado da LPRd, sendo auxiliado pelos diversos meios complementares que existem.

Monitorização de refluxo – pHmetria

Desde o fim do século IXX que se introduziu o conceito de esofagoscopia e o de manometria (Smit et al. 2000), permitindo o relacionamento entre as inflamações do tracto esofágico superior e os refluxos ácidos. Eléctrodos colocados acima do esfíncter esofágico inferior permitiram a monitorização contínua do pH intra-esofágico durante 24h, avaliando o grau de refluxo gastroesofágico (Smit et al. 2000). Assim, hoje em dia, o melhor método para avaliar o nível de refluxo ácido é a monitorização ambulatória de pH, usando uma dupla sonda para avaliação dos efeitos extra-esofágicos (Smit et al. 2000). No entanto, tendo em conta que as sondas usadas para a monitorização são grandes, caras e mal toleradas pelos pacientes, em vez de ser o gold standard do diagnóstico de LPRd, o seu uso torna-se algo excepcional ao invés de ser a regra na prática clínica (Friedman et al. 2012).

A principal vantagem da monitorização em ambulatório do pH é que permite avaliar as alterações detectadas numa situação o mais semelhante ao normal do dia a dia comum do paciente, sendo eles encorajados precisamente a ter esse comportamento, sendo, portanto, o método que dá a melhor noção do refluxo ao longo do tempo (Friedman et al. 2012). Em adicção, os pacientes são instruídos a pressionarem um botão cada vez que sentem um sintoma, ingerem alimentos ou se deitar, e preencherem um diário onde relatam os acontecimentos do dia.

O cateter inserido é constituído por 1 ou mais eléctrodos, introduzido através do nariz até ao esófago, ligado a um gravador, que é depois posteriormente descarregado para um suporte computadorizado. Os 2 eléctrodos são colocados em 2 locais distintos, normalmente acima de cada um dos esfíncteres esofágicos. O mais importante relativamente à LPRd é o do esofágico superior, pois é a presença de refluxo ácido acima deste nível que dita a agressão às estruturas laríngeas e faríngeas que se traduzem posteriormente na doença. Eles são idealmente colocados após detecção manométrica do local dos esfíncteres, no entanto, este método é caro e requer equipamento e treino especiais, usando-se em sua substituição endoscopia, detecção do ponto de transição de pH, exames radiológicos, fluoroscopia ou um método usando um tubo nasogástrico incorporado com um balão de látex na sua ponta, com menor acuidade do que a manometria, sendo esta a mais indicada para o estudo de LPR, apesar de certos estudos afirmarem que a colocação por endoscopia sem manometria é igualmente eficaz (Smit et al. 2001). A distância acima dos esfíncteres a que são colocados varia consoante o investigador (Smit et al. 2000), podendo ser colocado acima do EEI aos 5cm ou 10cm, por exemplo. Diversos tipos de eléctrodos estão disponíveis, sendo que é importante arranjar um que seja capaz de detectar refluxos eficazmente, tendo em conta que o ambiente onde é colocada a sonda superiormente ao EES é intermitentemente seco e húmido (Yim 2016), o espaço da hipofaringe é maior do que o esofágico, é necessária a manutenção de uma boa impedância entre a sonda intraluminal e a de referência na pele, podendo dar azo a falsos positivos ou falsos negativos, existindo poucas diferenças entre eléctrodos de vidro ou de antimonia (Smit et al. 2000). Existe uma nova sonda desenvolvida que não requer contacto com fluídos ou tecido para ter uma continuidade eléctrica, detectando ácido tanto líquido como aerossolizado, resistindo à secura também, sendo fiável (Friedman et al. 2012). O artefacto pseudorefluxo é obtido quando a sonda proximal detecta uma baixa do pH sem um episódio concomitante registado pela sonda distal, apenas sendo válido o registo da sonda proximal quando existe uma

baixa concomitante do pH na mesma magnitude ou superior (Smit et al. 2001), sendo assim essencial a colocação desta última sonda distalmente. Importa, antes da sua colocação, calibrar cada um dos sensores em pH 7 e a pH 1 (Smit et al. 2001).

Como já antes havia sido referido, é normal a existência de um certo grau de refluxo na população no esófago distal. Isto levanta o debate de que valores são considerados normais, usando-se scores não muito satisfatórios. Desta forma, surge o score DeMeester, que é baseado na filosofia de que o refluxo na posição de pé durante o dia é um fenómeno facilmente explicável por um maior gradiente de pressão gastroesofageal na posição supina, durante o exercício e com um aumento da pressão intra-abdominal (Smit et al. 2000). A descoberta de que existe um relaxamento transiente espontâneo durante o dia e não unicamente com o acto de engolir ajudou a que este score tivesse uma maior importância (Smit et al. 2000). Assim, após diversas investigações, definiu-se a percentagem de tempo de pH inferior a 4 no esófago (tempo de exposição ácida esofágica) como o melhor discriminador entre o refluxo fisiológico e o patológico (Smit et al. 2001). Esta é denominada a escala de Richter (Smit et al. 2001). Desta forma, elege-se como fisiológico o tempo de exposição ácida esofágica durante 5.5% do tempo total, 8.2% na posição de pé e 3% do tempo na posição supina. No entanto, outros estudos têm como *cutoff* um valor de pH inferior a 5, sendo precisos mais estudos (Barry and Vaezi 2010). Este score é principalmente para o GER.

Relativamente à parte proximal do esófago, raramente existe exposição ácida. Isto significa que qualquer exposição é considerada anormal. Considera-se o tempo de exposição ácida esofágica superior normal 0.2% do tempo total, 0.3% na posição de pé e 0% na posição supina. Estes são considerados como os limites superiores da normalidade, sendo que valores acima destes são patológicos, sendo que mesmo poucas

	Normals	Total	Upright	Supine
Proximal oesophagus				
Dobhan and Castell ⁴¹	26	≤0.9%	≤1.3%	0%
Jacob ²⁷	15	n.d.	n.d.	0%
Johansson ⁵⁵	14	0.1% (0%–0.7%)	n.d.	0%
Richter ^{42,50}		< 1.1%	< 1.7%	< 0.6%
Wilson ⁹¹	17	≤2%	n.d.	0.06%–12.6%
UOS				
Smit ⁵¹	20	≤0.1%	≤0.2%	0%
Hypopharynx				
Bove ⁹³	40	≤0.2%	≤0.3%	0%
Shaker ¹⁹	12	≤1 episode	n.d.	n.d.
Wiener/Koufman ^{4,26,92}	12	0%	0%	0%
Wilson ⁹¹	17	≤0.7%	n.d.	0%

n.d. = not done.

TABELA 6 VALORES NORMAIS DE EXPOSIÇÃO ÁCIDA (pH<4) ENCONTRADOS POR DIFERENTES AUTORES NA HIPOFARINJE E NO ESÓFAGO PROXIMAL (SMIT ET AL. 2000)

exposições podem levar ao desenvolvimento de queixas (Friedman et al. 2012). Estima-se mesmo que 3 episódios por semana possam provocar lesões na laringe (Friedman et al. 2012; Lee et al. 2014).

Apesar de ser um dos melhores instrumentos para detectar esses episódios de refluxo ácido (Pontes and Tiago 2006), pode provocar desconforto ao paciente, com disfagia e dificuldades no sono reportadas após ser feito (Friedman et al. 2012), e importa também referir que, dado o carácter possivelmente intermitente da LPRd, a aquisição de falsos negativos é um ponto a ser considerado com bastante atenção, existindo estudos que demonstram a presença de alterações de pH apenas em cerca de 53% dos doentes sintomáticos (Pontes and Tiago 2006), assim como os falsos positivos registados devido ao ambiente menos propício à detecção do pH (Smit et al. 2000). Assim, a medição da impedância, a resistência eléctrica entre 2 pontos diferentes do esófago, pode-se apresentar como uma boa alternativa à monitorização de 24h com dupla sonda do pH, recomendada no refluxo refractário à terapêutica, sendo que se os resultados forem negativos, se devem investigar outras causas para a sintomatologia do paciente. (Barry and Vaezi 2010; Friedman et al. 2012; Smit et al. 2000) Ainda assim, a sua aplicabilidade clínica ainda não está bem estudada (Yim 2016). No entanto, a medição da impedância pode ter um papel importante na detecção de refluxo não ácido, contendo pepsina que possa lesar a mucosa superior (Habermann et al. 2012). A pHmetria também não permite prever a resposta a tratamento (Barry and Vaezi 2010).

Monitorização de gradientes de pressão - manometria

Um dos melhores meios de detecção dos EEI e do EES é a manometria. A manometria efectua-se recorrendo a sondas especializadas na detecção de alterações de pressão no interior do esófago em mmHg. A sonda é uma manga que tem portas de colecção de dados manométricos em cada ponta, com uma porta de injeção 2cm proximal à manga e 2 portas esofágicas localizadas com uma distância de 5cm e 7cm. É recomendável o uso de um lubrificante sem anestesiante para a colocação do dispositivo para evitar o relaxamento da faringe. Cada uma das portas está ligada a transdutores de pressão em linha com um sistema pneumohidráulico de *compliance* mínima. Da porta de injeção é inserida água, sendo que para evitar a estimulação do acto de engolir, a perfusão das portas esofágicas só deve ser iniciada após cerca de 10 minutos de repouso adaptativo depois da colocação do dispositivo. A manga permite que o cateter do EES não rode axialmente, mantendo sempre a medição da pressão no mesmo eixo e a saída

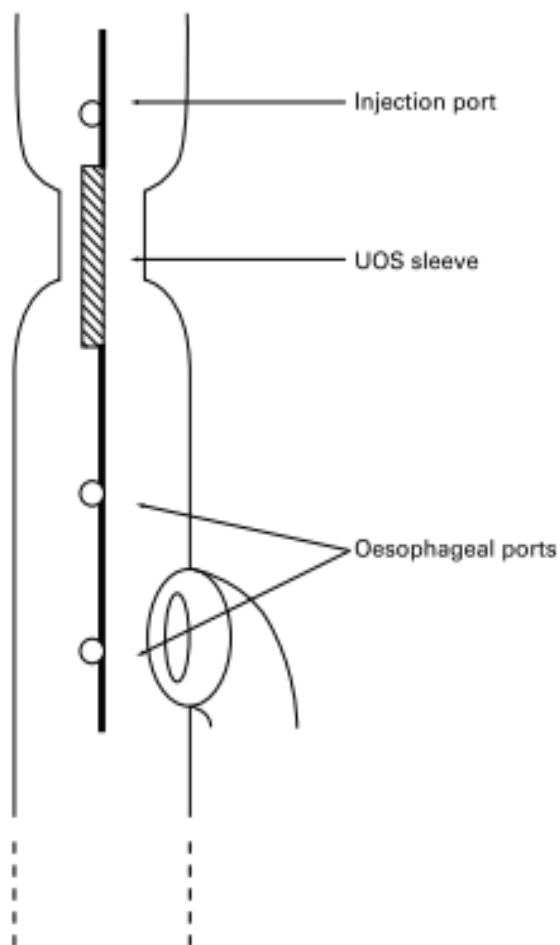


FIGURA 3 DIAGRAMA DA MANGA DO CATÉTER DO MANÓMETRO POSICIONADA ATRAVÉS DO EES. (DUA ET AL. 1998).

de água sempre na mesma direcção. Com um tamanho de cerca de 6cm de comprimento, a manga consegue manter a recolha dos dados longitudinalmente aquando a ocorrência de deglutição.

Através da injeção de água a diferentes velocidades, é possível por exemplo avaliar a resposta dos EEs nessas diferentes condições de aumento de volume rápido ou lento. É importante a instrução dos pacientes para engolirem antes de começar a infusão de água para limpeza da faringe, e após o início da infusão, sustarem o máximo que conseguirem o reflexo de deglutição.

Isto tanto permite avaliar os locais onde se encontram os EEs como avaliar se eles mantêm uma *compliance* dos EEs em resposta a aumentos de volume intra-

esofágicos. No entanto, sendo que a dismotilidade esofágica não é habitual na LPRd, não se deve considerar a manometria um meio complementar habitual.

Pode ser também útil avaliar a frequência de deglutição, usando-se para isso a Electromiografia do grupo muscular milohioideu ou geniioideu e verificando-se o reflexo do relaxamento do EES, usando-se um polígrafo (Dua et al. 1998).

RFS - Reflux Finding Score

O RFS é nada mais que o registro documentado da observação endoscópica da laringe. Este score baseia-se nos sinais observados mais frequentemente aquando a procura de sinais de inflamação ou lesão da mucosa, mas sendo que grande parte deles são relativamente inespecíficos, sem serem patognomónicos, esses sinais apenas levantam suspeita de LPRd, sem, no entanto, o score estar validado em estudos de larga escala aleatorizados. Este score é constituído por 8 itens, indo de 0 a 26 (Belafsky, Postma,

Subglottic edema	0 = absent 2 = present
Ventricular	2 = partial 4 = complete
Erythema/hyperemia	2 = arytenoids only 4 = diffuse
Vocal fold edema	1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = polypoid
Diffuse laryngeal edema	1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = obstructing
Posterior commissure hypertrophy	1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = obstructing
Granuloma/granulation tissue	0 = absent 2 = present
Thick endolaryngeal mucus	0 = absent 2 = present

TABELA 7 REFLUX FINDING SCORE (RFS) (BELAFSKY ET AL. 2001B)

and Koufman 2001a; Friedman et al. 2012), sendo que um score superior a 7 é sugestivo de LPRd com uma confiança de 95% (Belafsky et al. 2001b), tendo uma boa reprodutibilidade.

A endoscopia é feita através de fibra óptica (Friedman et al. 2012), sendo que se detectados sinais positivos, é sugerido a monitorização de pH. Os sinais a assinalar são: edema subglótico, obliteração ventricular, eritema/edema (Smit et al. 2000)/ hiperemia (Belafsky et al. 2001b) aritnoideu ou difuso, edema das cordas vocais, edema da laringe, hipertrofia da comissura posterior, granulações ou ulcerações (Smit et al. 2000) das apófises vocais, ou muco laríngeo espessado/excessivo. (Belafsky et al. 2001b)

A hipertrofia laríngea posterior é o achado mais frequentemente documentado sem tratamento, aparecendo em 85% dos pacientes. O edema subglótico, também chamado de pseudo-sulco da corda vocal, é diferente do verdadeiro sulco, onde há uma invaginação ou aderência entre o epitélio da corda vocal e o ligamento vocal devido à ausência da camada superficial da lâmina própria e que para na zona da apófise aritenóidea. O pseudo-sulco, por sua vez, estende-se desde a comissura anterior até à comissura posterior da laringe. A obliteração ventricular também é bastante frequente, estando presente em 80% dos doentes avaliados, podendo ser parcial, onde o espaço ventricular está reduzido, ou completa, não existindo espaço ventricular de todo.

O eritema/hiperemia laringeal pode ser dependente do equipamento e da capacidade do examinador, sendo que importa distinguir o difuso do aritnoideu.

O edema das cordas vocais pode levar à formação de pólipos nas mesmas, ao passo que o edema difuso da laringe é classificado segundo o diâmetro da via aérea

comparada com o tamanho da laringe (Belafsky et al. 2001b).

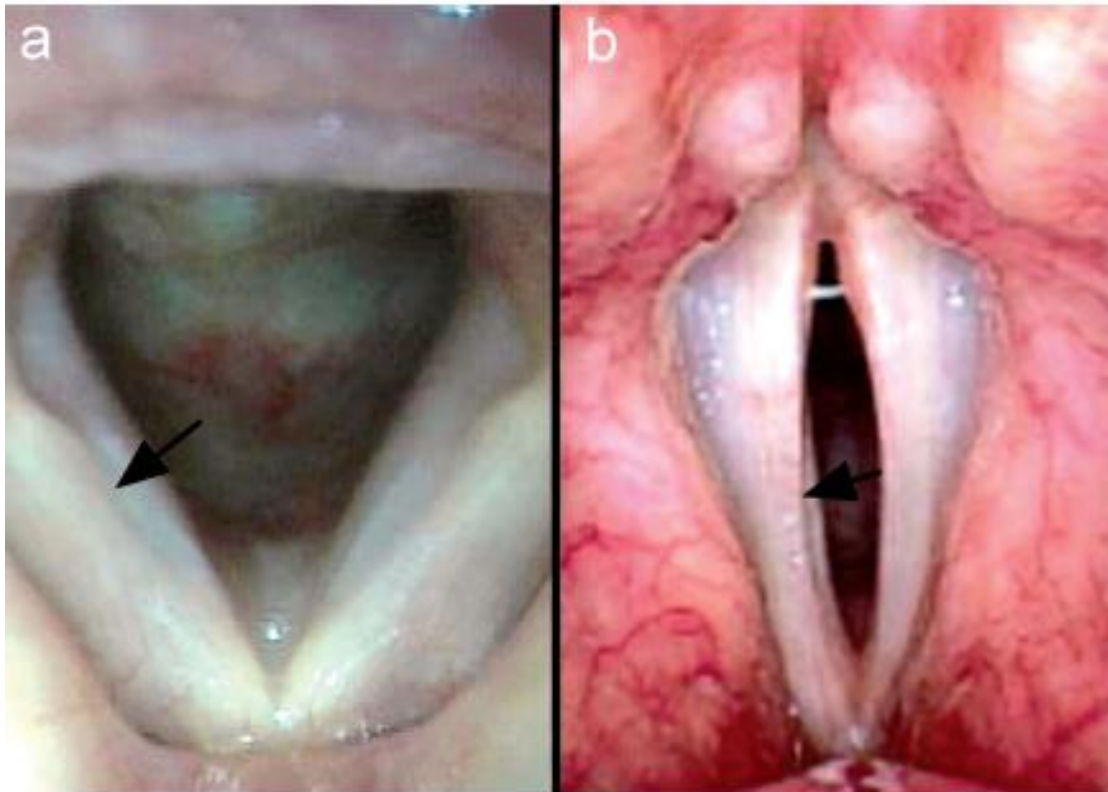


FIGURA 5 COMPARAÇÃO DE PSEUDOSULCO VS VERDADEIRO SULCO VOCAL. (A) *PSEUDOSULCUS* BILATERAL (SETA). EXTENSO EDEMA SUBGLÓTICO ESTENDE-SE DESDE A APÓFISE VOCAL ATÉ À LARINGE POSTERIOR. TAMBÉM PRESENTES HIPERTROFIA DA COMISSURA POSTERIOR, EDEMA DOS LIGAMENTOS VOCAIS, EDEMA DIFUSO DA LARINGE, E OBLITERAÇÃO VENTRICULAR PARCIAL. (B) VERDADEIRO SULCO VOCAL NA CORDA VOCAL DIREITA (SETA). PRESENTA NA PORÇÃO MÉDIA DA CORDA E PÁRA NA APÓFISE VOCAL DA ARITNOÍDE. (BELAFSKY ET AL. 2001B)

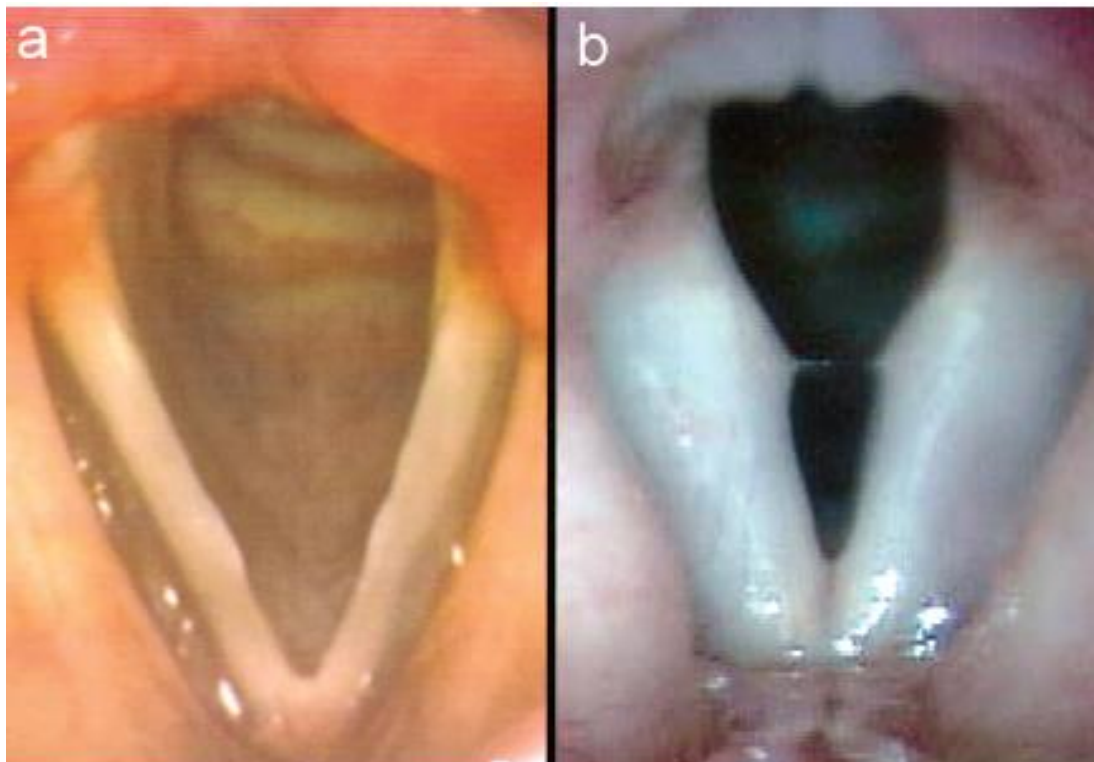


FIGURA 4 OBLITERAÇÃO VENTRICULAR. (A) VENTRÍCULOS LARINGEOS ABERTOS. ESPAÇO ABERTO ENTRE A VERDADEIRA E A FALSA CORDA VOCAL. (B) OBLITERAÇÃO VENTRICULAR. AMBAS AS VERDADEIRAS E AS FALSAS CORDAS VOCAIS ESTÃO EDEMACIADAS. MODESTA HIPERTROFIA DA COMISSURA POSTERIOR. (BELAFSKY ET AL. 2001B)

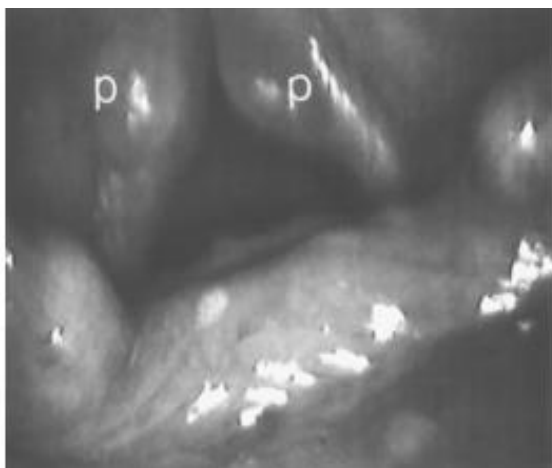


FIGURA 7 VIDEOSCOPIA: LARINGE COM DEGENERAÇÃO POLIPOIDE BILATERAL DAS CORDAS VOCAIS (TOOHILL AND KUHN 1997)

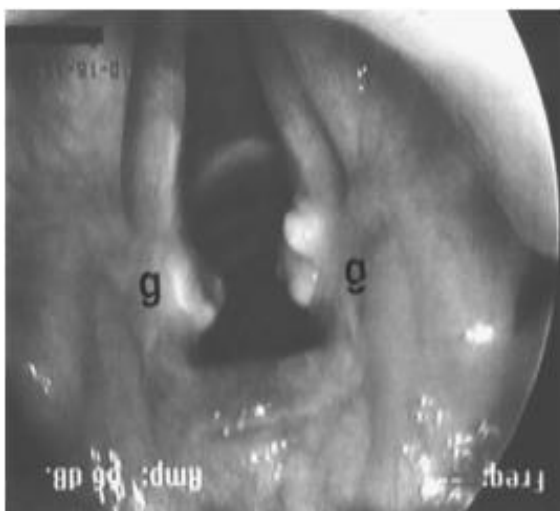


FIGURA 6 VIDEOSCOPIA: LARINGE COM GRANULOMAS DE CONTACTO BILATERAIS DAS CORDAS VOCAIS (TOOHILL AND KUHN 1997)

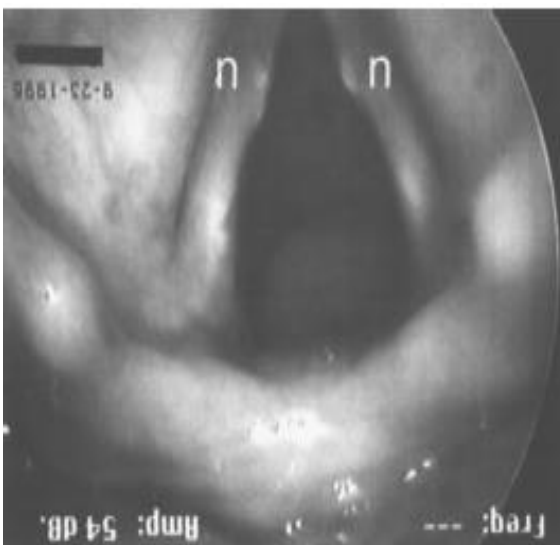


FIGURA 8 VIDEOSCOPIA: LARINGE COM NÓDULOS BILATERAIS NA CORDA VOCAL(TOOHILL AND KUHN 1997)

O edema de Reinke é o ponto final da degeneração dos nódulos vocais que podem surgir também com esta patologia, prioritariamente em mulheres que não fazem da voz o seu instrumento profissional, podendo ter uma história longa de tabagismo, fazendo-as ficar com uma voz virilizada (Martins et al. 2015). Um progressivo aumento do fluido e edema do espaço de Reinke atravessa longitudinalmente a área das verdadeiras cordas vocais, entre a mucosa das cordas vocais e o ligamento vocal.

Outros sinais positivos passíveis de serem encontrados são irritação na área glótica posterior, chamada de paquidermia se exposição prolongada ao ácido, para além da hipertrofia da comissura posterior, com eritema e edema interarritnoideu. Um sinal que pode ser considerado típico de LPRd é o padrão em calçada, mas que pode ser também inespecífico (Smit et al. 2000). Um dos grandes inconvenientes de o RFS não estar validado é que muitas observações feitas não são avaliadas à luz do score, não sendo assim passível a criação de análises estatísticas usando-o (Friedman et al. 2012). Outro senão é que estes sinais, sendo sinais de inflamação e irritação, podem estar presentes na população em geral, encontrando-se pelo menos um deles em cerca de 85% a 90% da

população assintomática (Barry and Vaezi 2010; Pontes and Tiago 2006). Nem sempre os sinais se reflectem em sintomatologia também, com apenas cerca de 40% dos pacientes com estes sinais se apresentam com alterações da pHmetria (Barry and Vaezi 2010; Pontes and Tiago 2006; Yim 2016).

Apesar de estas observações poderem ser subjectivas, o RFS apresenta uma muito boa reprodutibilidade inter-avaliadores, e é visível a melhoria no score após terapêutica (Belafsky et al. 2001b).

Outros métodos de diagnóstico

A videofluoroscopia está indicada em caso de *globus pharyngeus* ou disfagia e a broncoscopia em caso de tosse crónica (Smit et al. 2000).

Também pode ser feita avaliação através de prova terapêutica, em que no caso de sintomatologia, se fazem Inibidores da bomba de protões (IBPs) profilacticamente durante pelo menos 2 meses, sendo o recomendado o mínimo de 6 para melhoria de uma grande parte dos sintomas, segundo diversos estudos. No entanto, esta forma de diagnóstico tem as suas falhas, sendo que uma das principais causas é a falta de *compliance* dos doentes relativamente à sua toma, pois a demora na melhoria dos sintomas e o facto de os IBPs poderem estar associados a osteoporose (Friedman et al. 2012) são razões que os levam a deixar de os tomar. Existem também os casos refractários, sendo que nesse caso a prova terapêutica não apresenta sucesso e falha o diagnóstico (Barry and Vaezi 2010). Existem estudos que apresentam a

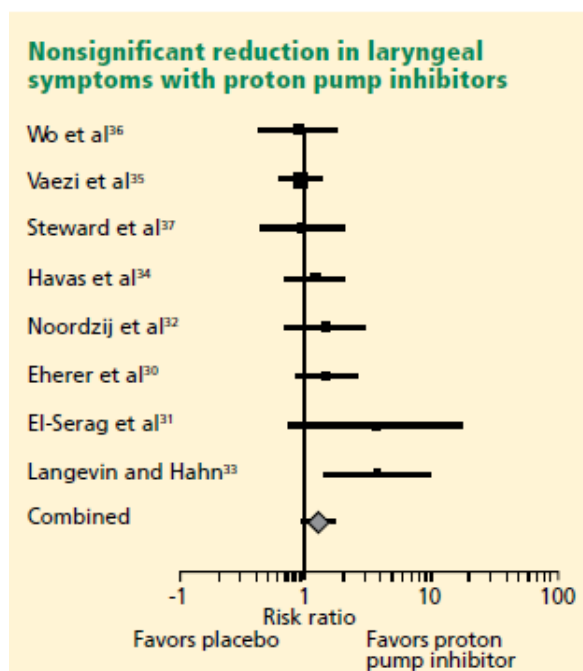


FIGURA 9 ESTUDOS INDIVIDUAIS AVERIGUANDO A EFICÁCIA DOS IBPs NA LPRd (BARRY AND VAEZI 2010)

evidência que os IBPs não têm uma resposta superior ao placebo, mesmo tendo em conta a sua ampla utilização e resultados que também evidenciam a sua eficácia no tratamento da LPRd. (Barry and Vaezi 2010)

A endoscopia digestiva alta só está recomendada aquando a presença de queixas de dispepsia intensas, azia, hematemeses e regurgitação, não sendo normalmente feita como meio complementar na LPRd (Yim 2016).

Os imuno-ensaios com anticorpos dirigidos à pepsina e à CA-III podem também ser armas úteis na detecção de LPRd, estando ainda em estudo e desenvolvimento o seu uso (Johnston et al. 2004).

TEST	ADVANTAGES	DISADVANTAGES
Endoscopy	Easy visualization of mucosal damage and erosions	Poor sensitivity, specificity, positive predictive value Requires sedation High cost
Laryngoscopy	No sedation required Direct visualization of the larynx and laryngeal pathology	No specific laryngeal signs for reflux High interrater variability May contribute to overdiagnosis of reflux
pH monitoring	Easy to perform Relatively noninvasive Prolonged monitoring Ambulatory	Catheter-based, may have up to 30% rate of false negatives Wireless system (Bravo) is costly No pH predictors of treatment response in laryngopharyngeal reflux (LPR)
Bilirubin monitoring	Easy to perform Relatively noninvasive Prolonged monitoring Ambulatory Good correlation with gastric bile acid concentrations	Current design underestimates reflux by about 30% in acidic medium (pH < 3.5) Requires modified diet Does not detect acid Not studied in LPR
Impedance monitoring	Easy to perform Relatively noninvasive Prolonged monitoring Ambulatory Measures acidic and nonacidic gas and liquid reflux (combined with pH)	Catheter-based False-negative rate unknown but most likely similar to catheter-based pH monitoring Unknown clinical relevance when abnormal on proton pump inhibitor therapy Unknown importance in LPR

TABELA 8 VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE REFLUXO (BARRY AND VAEZI 2010)

Condições e factores de risco associados à LPRd

Existem diversas condições associadas à LPRd, tanto em termos de possíveis desencadeadores do refluxo, como consequências dele. Existem ainda algumas doenças, como alergias, sinusite, corrimento nasal posterior e várias doenças pulmonares (não existindo evidência que cause cancro pulmonar, no entanto (Koufman et al. 1996)), que a podem imitar, sendo importante distingui-las, não se limitando a estas (Koufman et al. 1996; Pontes and Tiago 2006; Yim 2016).

Situações como a estenose subglótica ou o carcinoma laríngeo (Friedman et al. 2012) são condições importantes que podem levar à morte dos pacientes. A estenose laríngea é uma consequência severa da LPRd, sendo que começa por edema na região

da comissura posterior da laringe, sendo que a laringe traumatizada não se cura totalmente e apresenta cicatrizes (Toohill and Kuhn 1997). O laringospasmo, apesar de raro, pode também ocorrer de forma reflexa, sem aviso prévio. Pode acontecer à noite, acordando o paciente, com estridor e dispneia, potencialmente fatais, devendo a fundoplicatura ser considerada precocemente nestes casos (Toohill and Kuhn 1997). A depressão e a ansiedade levam a um aumento da morbidade da doença, levando-os a reportar de forma sobrevalorizada os seus sintomas, podendo levar a viés no RSI (Friedman et al. 2012). Os granulomas das cordas vocais ou as úlceras laríngeas que se podem encontrar à endoscopia são fruto da evolução da doença, levando a alterações vocais e disfunção laríngea (Lee et al. 2014). Otites médias crónicas com hipertrofia adenóide, sinusite, tosse crónica, ou rinorreia são também vistas em crianças, estando associadas com LPRd. Importa distinguir os sintomas e sinais verificados de outras patologias, tais como a Esofagite eosinofílica, que pode imitar a LPRd em muitos aspectos, especialmente em crianças, não respondendo ao tratamento com IBPs.

O adenocarcinoma da laringe é uma patologia que por vezes tem como única manifestação da LPRd, pensando-se que esta é uma consequência da sua existência, sendo importante investigar (Saruc et al. 2012). Uma das mais importantes doenças associadas à LPRd é a GERd, sendo que este, apesar de nem sempre se associar a manifestações laríngeas, encontra-se em cerca de 50%, podendo ir até 70% dos pacientes com queixas de LPRd (Andrés Coca-Pelaz 2013; Born et al. 2015; Koufman et al. 2000), como uma variação da GERd (Pontes and Tiago 2006). Em estudos realizados, é notória a maior relação de doentes com altos graus de GERd com LPRd do que graus mais reduzidos, sendo que é natural em populações com altas prevalências de GERd haver também altas prevalências de LPRd (Hamdan et al. 2012). Diversas escalas e scores encontram-se disponíveis para classificar a GERd, sendo essas mais do âmbito da Gastroenterologia. Apesar da associação, a LPRd difere da GERd em diversos aspectos. Em primeiro lugar, diferem relativamente à sintomatologia: cerca de 50% dos pacientes com LPRd não têm queixas de disfagia, azia ou regurgitação (Pontes and Tiago 2006), dos principais marcos da GERd. Os sintomas da LPRd situam-se mais à volta de rouquidão matinal, *globus*, halitose, aquecimento vocal prolongado, pigarreio e tosse crónica. O tempo de manifestação dos sintomas também é diferente, sendo a GERd mais proeminente de noite, na posição supina, enquanto que a LPRd tem um carácter intermitente, mais predominante durante o dia, com uma clearance ácida esofágica mantida e a GERd precisa de maior tempo de contacto ácido para ser

desenvolvida lesão do que a LPRd (Saruc et al. 2012). Finalmente, a resposta ao tratamento também é diferente, sendo necessário um tratamento mais prolongado e com doses mais altas de IBPs para atingir melhorias clínicas (Koufman et al. 1996; Saruc et al. 2012). Esta associação pode também degenerar em cancro laríngeo, especialmente com a adicção de tabagismo e alcoolismo, tendo este tipo de cancro uma mortalidade de 40% a 5 anos nos EUA e sendo responsável por cerca de 26 a 30% de todos os tumores malignos da cabeça e pescoço, tendo uma distribuição principalmente entre os 40 e os 70 anos de idade (Andrés Coca–Pelaz 2013; Tae et al. 2011; Vaezi et al. 2006). É assim importante identificar e diminuir os factores de risco a ele ligados, daí ser importante perceber a relação entre a LPRd e o tabagismo (responsável por aumentar o risco de carcinoma em cerca de 20 vezes), incluindo factores genéticos e ambientais, como as infecções virais e a alimentação (Andrés Coca–Pelaz 2013; Tae et al. 2011; Vaezi et al. 2006). O risco de desenvolver cancro da laringe é maior nos pacientes que fumam e que têm LPRd, onde cerca de 45.8% dos doentes com cancro confirmado com teste histológico eram fumadores, comparados com 21.5% dos não fumadores. Ambos os factores são independentes, associando-se de forma aditiva no aumento de risco (Vaezi et al. 2006). Ainda assim, é possível encontrar outros estudos que colocam em causa a independência da LPRd como factor de risco para o carcinoma da laringe, recomendando-se maior investigação no âmbito de melhor esclarecer esta questão (Andrés Coca–Pelaz 2013). O risco de desenvolver cancro aumenta com o número de anos em que se fuma, aumentando o risco cerca de 23% a cada 5 anos, assim como à quantidade que se fuma, aumentando o risco 4 vezes por cada maço de tabaco diário (Vaezi et al. 2006). Apesar de a cessação tabágica levar a um grau de redução de probabilidade de desenvolver cancro na mesma escala a 5 anos, a redução máxima obtém-se aos 15 anos, não chegando a desaparecer totalmente (Vaezi et al. 2006). O alcoolismo também pode ser um factor associado ao carcinoma laríngeo e ter um papel importante na génese da LPRd (Andrés Coca–Pelaz 2013; Spantideas et al. 2015; Vaezi et al. 2006).

Importa referir que na análise estatística se verifica que existem mais frequentemente sintomas de LPRd nos fumadores, comparando com o grupo de controlo não fumador (Vaezi et al. 2006).

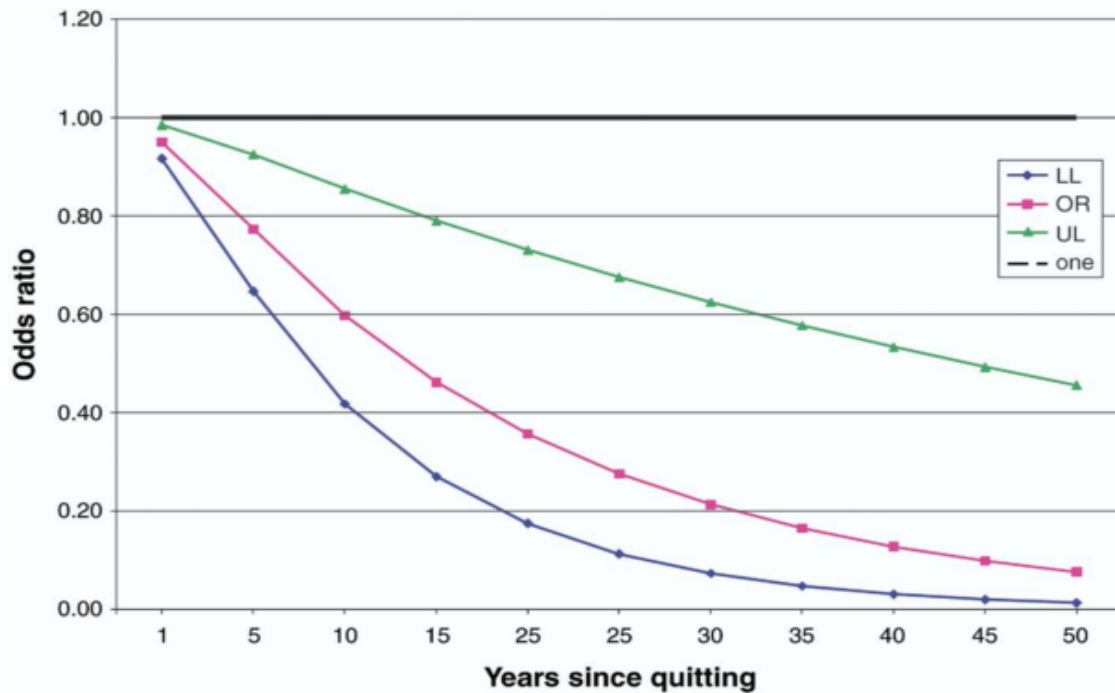


FIGURA 10 CESSAÇÃO TABÁGICA E A PROBABILIDADE DE DESENVOLVER CANCRO DA LARINGE. LL= LIMITE INFERIOR DO INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%; OR= ODDS RATIO; UL= LIMITE SUPERIOR DO INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95% (VAEZI ET AL. 2006)

O jejum também é um factor importante que pode ajudar ao desenvolvimento de LPRd. Em um estudo feito com indivíduos muçulmano durante o Ramadão, onde existe um jejum durante o período diurno, foi possível verificar que existiu um aumento de número de casos de LPRd.

Apesar de não ser significativo, a sua associação com a alteração dos hábitos alimentares, cujas alterações gástricas são conhecidas, podem potenciar o efeito negativo na garganta e na voz durante este período. Os sintomas mais afectados são o pigarreio, corrimento nasal posterior e sensação de *globus*, mais nas mulheres, sem, no entanto, terem tradução laringoscópica. Tendo em conta que cerca de 50% dos Muçulmanos praticam a tradição do Ramadão, importa ter este facto em conta na prática clínica (Hamdan et al. 2012).

Test	Non-fasting (%)	Fasting (%)	<i>p</i> value
RSI	22.7	45.5	0.135
RFS	13.6	18.2	1.000
Total ^a	31.8	50	0.361

^a Refers to having reflux either by RSI or RFS

TABELA 9 AUMENTO DOS SCORES DE RSI E RFS DURANTE O RAMADÃO (HAMDAN ET AL. 2012)

Outro factor importante a ter em consideração é a carga de trabalho vocal que se tem. Pessoas cuja voz é o seu principal instrumento profissional esforçam mais as cordas vocais e os músculos da laringe. Desta forma, profissionais como coristas, profissionais da rádio ou da televisão, ou professores são grupos a ter em conta, existindo uma prevalência de 17% neles (Hočevar-Boltežar et al. 2012). Nestes grupos de pessoas, apesar de não aumentar o número de casos, aumenta os valores dos scores, levando especialmente os coristas a recorrerem mais aos serviços de saúde para tratamento, ainda mais em situações com *stress* associado, estando presentes sinais endoscópicos em cantores assintomáticos (Hočevar-Boltežar et al. 2012). A alimentação neste grupo deve ser especialmente cuidada, o que nem sempre se verifica, existindo um BMI superior ao da população geral, com maior consumo de comida picante, fumadores e mais homens com patologia. É também sabido que o uso dos músculos abdominais e o uso do diafragma são factores que levam a um aumento da pressão intra-abdominal, assim como lesão o esfíncter diafragmático em si, que contribui para o aumento do conteúdo refluído, o que por sua vez contribui para a diminuição da qualidade vocal a longo prazo. Assim, uma boa educação para uma higiene da voz, hábitos alimentares cuidados, e formas de lidar com o stress devem ser trabalhadas (Hočevar-Boltežar et al. 2012). É de notar que o esforço vocal sem ser cantado não apresenta aumento dos sintomas, nem da sua frequência, nem de observação visual à laringoscopia de lesões, não existindo maior alteração da voz em professores (Andrade et al. 2016; Hočevar-Boltežar et al. 2012).

Variable	Choristers (%) (N = 119)	Controls (%) (N = 111)	P CH vs C	Teachers (%) (N = 70)	P CH vs T
Age (mean/sd)	42.53/9.48	39.32/5.13	0.055	42.09/11.16	0.464
Gender (M/F)	58/61	43/68	0.114	12/58	0.000
Body mass index/kg/m ² /(mean/sd)	25.77/4.31	24.07/4.70	0.005	22.51/5.27	0.000
Overweight (BMI >25 kg/m ²)	59 (50)	45 (41)	0.169	22 (31)	0.018
Often eating greasy food	13 (11)	18 (16)	0.240	4 (6)	0.227
Often eating sweet food	50 (42)	57 (51)	0.156	36 (51)	0.210
Often eating spicy food	13 (11)	6 (5)	0.129	1 (1)	0.016
Having more than 2 cups of caffeinated drink per day	25 (21)	27 (24)	0.548	9 (13)	0.159
Late meal	66 (55)	61 (55)	0.938	30 (43)	0.094
RSI score	7.86/6.86	4.80/5.99	0.000	6.33/6.94	0.044
RSI score >13	20 (17)	11 (10)	0.126	12 (17)	0.953
Having knowledge about LPR	56 (47)	50 (45)	0.759	39 (56)	0.250
Being treated for LPR	49 (41)	31 (28)	0.035	12 (17)	0.001
Often experiencing stress	23 (19)	33 (30)	0.093	22 (31)	0.081
Allergies	37 (31)	24 (22)	0.055	15 (21)	0.075
Smoking	23 (19)	17 (15)	0.422	5 (7)	0.023

CH, choristers; T, teachers; C, controls; vs, versus; LPR, laryngopharyngeal reflux; RSI, Reflux Symptom Index; BMI, body mass index.

TABELA 10 COMPARAÇÃO DE RESULTADOS DO QUESTIONÁRIO FEITO A GRUPO DE CANTORES DE CORO (119) COM GRUPO DE CONTROLOS (111) E GRUPO DE PROFESSORES (70). (HOČEVAR-BOLTEŽAR ET AL. 2012)

Tal como já foi referido, o tabaco apresenta também uma relação estreita com a LPRd, tanto como causa agravante, como potenciador dos seus efeitos nefastos na via aérea e na área supra-esofageal.

A História do Tabaco em ORL

O tabaco teve a sua entrada no mundo ocidental nos fins do século XV, mediada por Colombo e a sua tripulação, após observarem um grupo indígena de Aruaques a fumar ervas secas, na actual costa Este cubana. Desde então, a campanha de conquista do mundo avançou de forma incisiva, sem quase nenhuma resistência, estendendo-se por todo o lado (Laccourreye et al. 2014).

Inicialmente, achava-se que essas ervas secas possuíam qualidades interessantes, tendo como por exemplo a capacidade de suprimir o apetite, melhorar o estado de espírito, eram psicoestimulantes e eram passíveis de ser usadas como anestésico local, opinião essa suportada pelos médicos da altura. Apenas em 1809 um professor de química da Escola Médica de Paris isolou da mistura resultante da moagem da folha do tabaco um composto activo volátil, purificado em 1828, por Posell e Reimann, sendo nomeado de nicotina. Esta substância era potencialmente aditiva e criava habituação nos seus consumidores, tendo interações com a dopamina, só descobertas mais tarde em 1950. Para além disso, tinha propriedades insecticidas e fungicidas, podendo ser letal se ingerida oralmente, sendo a sua dose letal de 40 a 60mg, metade da quantidade que um simples cigarro processado contém (Laccourreye et al. 2014).

O seu papel na sociedade era diverso e enaltecido por diversos notáveis, sendo usado desde a nobreza até à plebe, sendo principalmente consumido inalando as suas folhas secas. Apenas em 1842 os cigarros começaram a ser produzidos da forma que se conhecem hoje (Laccourreye et al. 2014).

Apesar de serem relativamente escassas, algumas vozes emergiam contra o consumo do tabaco. Os motivos de outrora não eram tão racionais e baseados na evidência como o são hoje em dia, revolvendo em volta de acusações de ser um instrumento de pecado e outras situações semelhantes. Ao longo dos anos, as objecções contra o seu uso foram-se tornando progressivamente mais justificadas e fundadas, surgindo as primeiras comparações com outras substâncias viciantes, como o álcool. O seu cheiro e o ambiente que criava o fumo do tabaco também não passava despercebido, criando irritação nas vias aéreas, tendo sido mesmo aplicadas medidas de proibição do

tabaco em certos países, como a Rússia e no Médio Oriente. Em 1659 chegou a primeira indagação sobre se o tabaco poderia diminuir a vida de quem o usava, até que em 1761, o médico Jonh Hill o implicou como causa de cancro, sendo esta evidência seguida em 1862 pela prova de que estava também relacionado com doenças Cardiovasculares. Em 1882, o tabaco era considerado tão prejudicial para a saúde pública como a Tuberculose, alcoolismo ou Sífilis. Após estes dados, chega a sua relação com os sintomas ORL, com estudos de coorte a demonstrarem a associação de neoplasias do aparelho respiratório alto com fumadores pesados, sendo seguidas de muitas outras demonstrações ao longo do tempo dos seus efeitos nefastos em quem fuma e quem vive nos ambientes com fumo (Laccourreye et al. 2014).

Representado a principal causal de mortalidade prevenível no mundo (Pontes and Tiago 2006), para além dos milhões de mortes no mundo inteiro, o tabaco tem um papel na diminuição da qualidade de vida das pessoas, aumentando a sua morbilidade. Em 2008, existia mais de um bilião de fumadores por todo o mundo, sendo que desde 1990 a Organização Mundial da Saúde tem procurado fazer campanhas contra o seu consumo, tentando contrariar as companhias privadas de tabaco, incidindo principalmente sobre os jovens e os países em desenvolvimento (Laccourreye et al. 2014).

Mecanismos de lesão do tabaco em ORL e condições associadas

A via principal de inalação do fumo inalado é o tracto respiratório, em particular a boca e a faringe, sofrendo com a sua passagem. A nicotina tem um papel fundamental na criação de complicações, mas as partículas sólidas, como o alcatrão, e do monóxido de carbono é que tem a acção fundamental na lesão do organismo. Relativamente às partículas sólidas, existem imensas identificadas, conhecendo-se actualmente mais de 71 (Pepper et al. 2016), incluindo as nitrosaminas, sendo elas importantes factores de risco para o carcinoma de células escamosas da via aérea. Existem ainda outras substâncias que são irritantes e degradam a via aérea, especialmente a mucosa, como a acetona, os fenóis, o propenal, o formaldeído, o cianeto de potássio (Sanli et al. 2016) e o ácido hidrocianico, promovendo a infecção das vias aéreas, especialmente nas crianças, sendo que os produtos da combustão afectam também o Sistema Nervoso Central.

No plano da ORL, o tabaco afecta principalmente os sentidos. Condições como surdez súbita, alterações do equilíbrio, interferências com o tratamento de vertigens, terminações olfactivas lesadas, com afecção do olfacto e do paladar, e alterações da motilidade laríngea podem todas ser condicionadas pelo tabaco. Apresenta também influências nos mecanismos que levam a que exista LPRd, sendo co-adjuvante de outras patologias e potenciando o dano causado pela LPR. (Sanli et al. 2016)

Um dos mais nefastos riscos do tabagismo é o facto de os seus sintomas e efeitos não se manifestarem de imediato, levando ao seu consumo prolongado, apesar de se saberem as suas consequências a longo prazo, tanto do tabagismo activo como do tabagismo passivo (Sanli et al. 2016), registando cerca de 50% de exposição ao fumo do tabaco por não-fumadores (Ganapathy et al. 2015). O fumo resultante da combustão do tabaco pode dividir-se em duas componentes ligeiramente diferentes, que se misturam no acto de fumar: o fumo principal, saído da ponta bucal do cigarro durante a inalação, e o fumo acessório, saído da ponta ardente do cigarro. O fumo acessório é o componente principal do tabagismo passivo, incluindo também o fumo principal exalado. Eles diferem ligeiramente no que toca aos seus componentes químicos, mas ambos misturam-se durante o acto de fumar e ambos possuem componentes que causam lesão no ADN (Ganapathy et al. 2015). O dano é principalmente causado pelas espécies reactivas de oxigénio presentes no fumo, aumentando o conteúdo celular de oxidantes, como o superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e hidroxilo (OH^-), tendo o fumo também a capacidade de reduzir a capacidade anti-oxidante dos tecidos e a taxa de reparação de dano dos mesmos. Estas lesões contribuem para a lesão da mucosa, predispondo-a ainda mais aos efeitos do refluxo ácido e ao desenvolvimento de carcinoma (Ganapathy et al. 2015). É hoje em dia possível detectar in vivo as lesões do ADN, usando um novo ensaio de detecção de dano do ADN primer-ligado (PADDA), que não requer reagentes nocivos, equipamento especial ou capacidades específicas, podendo ser usada com uma reacção de cadeia de polimerase em tempo real. Este estudo permite observar que alguns dos danos no ADN e nos mecanismos de reparação são provocados em diferentes locais pelos diferentes tipos de fumo, sendo que estas lesões são também reparadas de forma diferente, mas não todos. Estas lesões dependem da quantidade de cigarros consumidos também e da exposição ao fumo. Isso vem evidenciar que mesmo o fumo acessório pode provocar lesões semelhantes aos do fumo principal, e que é possível detectar esse dano in vivo, sendo importante para averiguar que população se encontra mais em risco (Ganapathy et al. 2015).

	Smokers		Non-smokers		Ex-smokers	
	n	%	n	%	n	%
Cough	188	36.5	271	25.6	44	16.4
Sputum	262	51	312	29.4	55	20.6
Hoarseness	120	23.3	210	19.8	37	13.8
Shortness of breath	90	17.5	125	11.8	24	8.9
Reflux	123	23.9	180	17	29	10.8
Dysphagia	110	21.4	185	17.4	30	11.1
Snore	197	38.3	314	29.6	68	25.3
Apnea-hypopnea	37	7.1	41	3.8	14	5.2
Neck pain	162	31.5	326	30.8	42	15.6
Swelling in the neck	46	8.9	56	5.2	11	4.1
Pruritus	106	20.6	276	26	25	9.3

TABELA 11 DISTRIBUIÇÃO DE SINTOMAS NO TRACTO RESPIRATÓRIO SUPERIOR (SANLI ET AL. 2016)

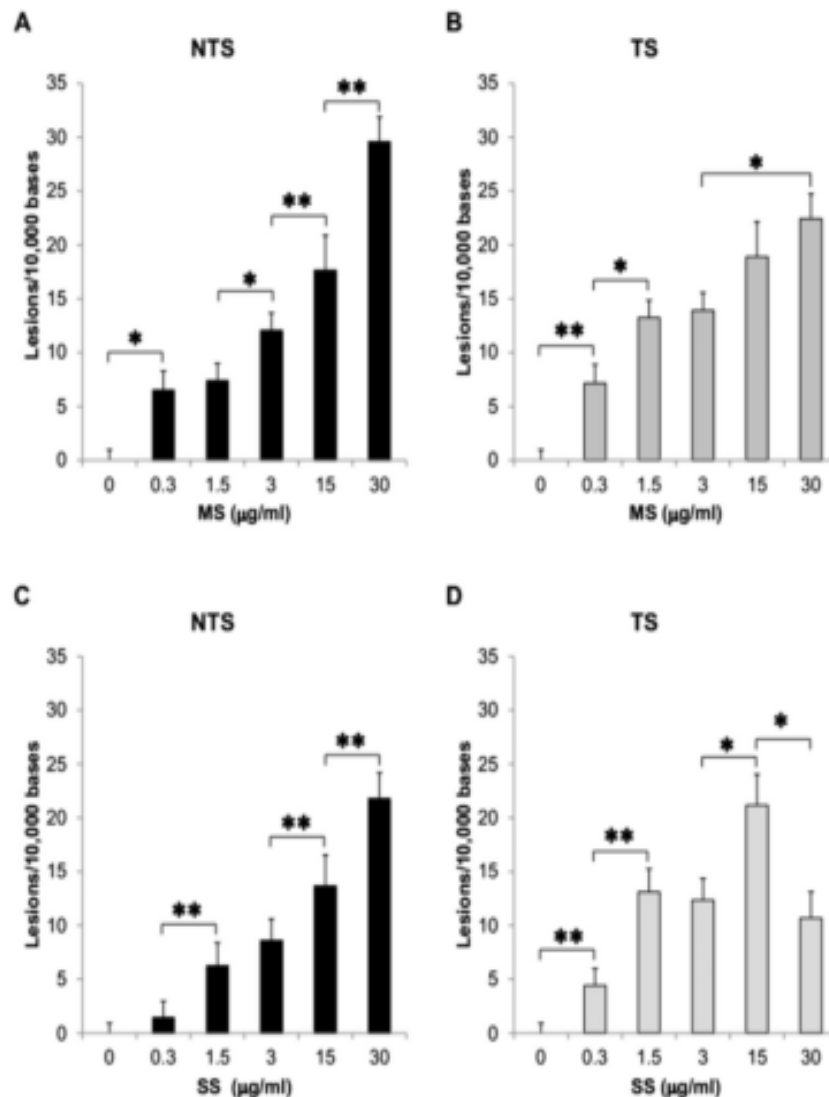


FIGURA 11 FUMO PRINCIPAL (MS) E FUMO ACESSÓRIO (SS) INDUZEM DANO NO ADN, QUE É DOSE-DEPENDENTE NAS CADEIAS TRANSCRITAS (TS) E NÃO TRANSCRITAS (NTS) (GANAPATHY ET AL. 2015)

Outro factor onde o tabaco tem influência na laringe com relação com a LPRd é no tecido linfático presente. Sendo exposta a inúmeros agentes agressores, esta funciona como uma barreira imunológica, sendo rica em células T reguladoras, que evitam excessos na resposta imune, equilibrando o sistema imune nesta região. Pode também levar a uma persistência de infecção, no caso de diminuição da resposta antibacteriana, e é a este nível que o tabaco tem influência. O tabaco diminui a quantidade total de células T na laringe, mas avaliando-se as células T reguladoras, elas mantêm o mesmo número, o que leva a uma persistência de infecções na laringe devido à diminuição das células T totais, modelando a resposta imune deste tecido, tornando-a mais susceptível a lesões

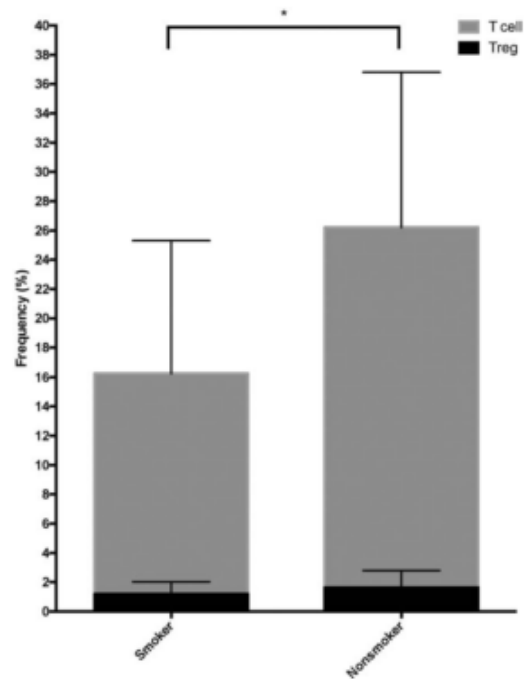


FIGURA 12 DIFERENÇAS NA QUANTIDADE DE CÉLULAS T REGULADORAS (TREG) E NO TOTAL DE CÉLULAS T ENTRE FUMADORES E NÃO FUMADORES, COM A QUANTIDADE TOTAL DE CÉLULAS T DIMINUÍDA EM FUMADORES (JETT?? ET AL. 2016)

de diferentes agentes agressores, o refluxo incluído. Este ratio entre as células T reguladoras e o total das células T num tecido é referido como o ratio celular de

Patient	Proximal Probe (% Time pH < 4)		Distal Probe (% Time pH < 4)	
	Period Awake and Not Smoking	Smoking- Related Period	Period Awake and Not Smoking	Smoking- Related Period
1	0	0	2.2	2.6
2	0	0.2	0.9	7.1
3	0	0	2.9	7.7
4	0	0	0.3	1.6
5	0.1	0	0.6	0.1
6	0	0.1	0.7	2.9
7	0	0	5.5	6.2
8	0.1	0	0.8	0
9	0	1.1	1.1	5.8
10	0.3	0.6	0.9	3.5
11	1.1	2.7	4.7	7.2
12	1.4	3.7	4.2	12.6
13	0.9	2.8	3.9	9.8
14	3.4	4.9	6.9	10.0
15	0	0.1	4.0	4.9
Median	0	0.1	2.2	5.8
Range	0-3.4	0-4.9	0.3-6.9	0-12.6

TABELA 12 PERCENTAGEM DE TEMPO QUE O PH SE ENCONTRA <4 DURANTE O TEMPO DO ACTO DE FUMAR E NO TEMPO QUE NÃO SE ESTÁ A FUMAR NAS SONDAS PROXIMAL E DISTAL (SMIT ET AL. 2001)

tolerância imune (ImmunoCRIT). Está demonstrado um aumento da tolerância imune na patologia maligna agressiva. É importante investigar mais também qual o papel das células T reguladoras no desenvolvimento da inflamação crónica da laringe (Jetté, Seroogy, and Thibeault 2016).

Durante o acto de fumar, existem alterações a nível dos esfíncteres esofágicos. A pressão destes é diminuída, apenas regressando ao normal após 8 minutos do fim do acto. Isso significa que durante esses períodos, a existem de episódios de refluxo aumenta, contribuindo para que lesões

superiores ocorram. Os reflexos já referidos que funcionam como barreira física também estão diminuídos, sendo o limiar para que eles ocorram muito mais aumentado do que na população não fumadora. Isto faz com que o encerramento da glote e a deglutição não ocorram, permitindo ao refluxo chegar às estruturas laríngeas (Smit et al. 2001). O tempo de exposição ácida está aumentado durante o tempo em que se fuma em estudos efectuados, atingindo níveis patológicos na sonda superior (Smit et al. 2001).

Para além do carcinoma de células escamosas já abordado anteriormente, o tabaco também tem um efeito concomitante nas alterações da voz com a LPRd. Com menos de uma década de tabagismo, alterações na frequência da voz, no epitélio das cordas vocais e na mucosa laríngea levam a diminuições da qualidade da voz, levando mais as mulheres à procura de tratamento e de ajuda para recuperarem dessas lesões, sendo que estas também dependem da quantidade de cigarros fumados (Gonzalez and Carpi 2004). A produção de muco, existente já na LPRd também é aumentada pelo fumo do tabaco, através do aumento da produção de células cálice e da metaplasia da mucosa (Sanli et al. 2016), produzindo bastante desconforto aos pacientes (Ueha et al. 2017).

O tabagismo provoca tanto alterações a nível funcional como a nível estrutural, diminuindo a capacidade vital das células, conduzindo a apoptoses e reduz o efeito mitogénico, dificultando a regeneração do epitélio lesado. Mais uma vez, estes efeitos são dependentes da quantidade de cigarros consumidos (Sanli et al. 2016).

A nicotina só por si pode também levar ao aumento da produção de colagénio, podendo causar fibrose dos tecidos, levando a poder, concomitantemente com a LPRd, causar estenose laríngea (Sanli et al. 2016).

Um dado curioso sobre os ex-fumadores é que estes, em avaliações sintomáticas em ORL, descrevem uma diminuição muito acentuada nos sintomas otorrinolaringológicos. Este dado talvez se possa dever ao facto de eles saberem melhor identificar os sintomas, e ao notarem a sua melhoria comparando com o que sentiam quando fumavam, consideram que esses sintomas têm uma classificação muito inferior do que na população normal (Sanli et al. 2016). No entanto, na população fumadora, há a evidência concreta que a escala de RSI apresenta um score mais elevado (Spantideas et al. 2015).

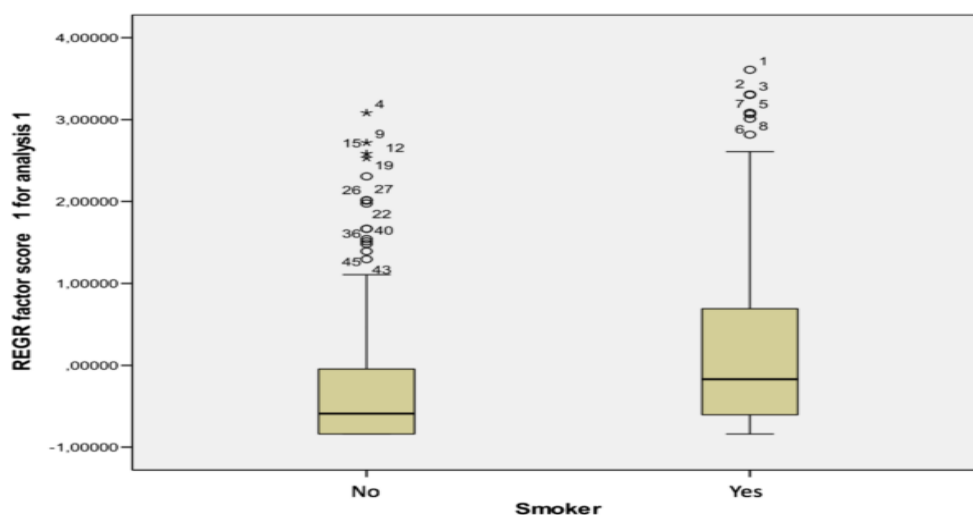


FIGURA 13 CAIXA DE BIGODES EVIDENCIANDO A DIFERENÇA ENTRE O SCORE DE RSI ENTRE FUMADORES E NÃO FUMADORES (SPANTIDEAS ET AL. 2015)

Tratamento da LPRd

A senda do tratamento da LPRd tem vindo a ser longa e controversa. Um dos princípios base do tratamento é que este, devido à maior intensidade dos efeitos do refluxo ao nível das estruturas laríngeas e faríngeas, deve ser mais vigoroso, persistente e por maiores períodos de tempo do que o tratamento da GERd. Existe também a nuance de que nem sempre se obtém uma resposta aceitável por parte dos doentes à terapêutica, sendo importante despistar outras causas de irritação laríngea (Amin et al. 2001).

Inicialmente, usavam-se os IBPs de forma a diminuir a acidez do refluxo, impedindo a sua acção tão intensa na mucosa, associados por vezes a inibidores de H₂, como a cimetidina e a ranitidina (Toohill and Kuhn 1997). No entanto, diversos estudos (Amin et al. 2001; Tae et al. 2011) vieram considerar esses inibidores como ineficazes na sua ajuda do tratamento da doença, especialmente devido à intolerância dos pacientes. Assim, resta o tratamento cirúrgico de pólipos degenerados, da estenose laríngea e do laringospasmo como os que se mantiveram imutáveis ao longo do tempo de existência da LPRd, sempre acompanhados de tratamento farmacológico anti-refluxo (Toohill and Kuhn 1997). Um dos melhores meios cirúrgicos para o seu tratamento é a funduplicação, sendo bastante útil nos casos com resposta à terapêutica farmacológica com IBPs (Saruc et al. 2012).

Mudanças de estilo de vida

A alteração comportamental é um importante marco para redução da LPRd, sendo que apesar de ser importante para o seu tratamento, muitas vezes por si só não

ajuda em casos graves (Saruc et al. 2012). Em casos de LPRd ligeiro a moderado, pode ser suficiente (Amin et al. 2001; Pontes and Tiago 2006). Esta envolve a cessação tabágica, a modificação de hábitos alimentares, com redução do consumo de lípidos, café, chocolate, bebidas alcoólicas (sendo que o vinho branco provoca uma maior exposição esofágica ácida e uma maior diminuição do esfíncter inferior do esófago (Martinucci et al. 2013)), tomate e evitar o consumo exagerado às refeições, assim como aumentar a ingesta de fibras (Martinucci et al. 2013), uma boa higiene do sono, com elevação da cabeceira a 15 cm, evitar o uso de roupa apertada na cintura e perda de peso (Martinucci et al. 2013; Pontes and Tiago 2006). O peso é um ponto importante, pois a obesidade tem sido um problema crescente nos países ocidentais, aumentando o número de episódios de refluxo, pela modificação mecânica dos esfíncteres esofágicos. A ingesta de calorias ainda não se encontra ligada à LPRd nem à GERd. É também recomendado exercício físico moderado, contribuindo para a diminuição do peso e uma melhor condição geral (Martinucci et al. 2013).

Lifestyle modifications in LPRD treatment	
Suggested	Uncertain
Treating obesity/overweight	
<ul style="list-style-type: none"> • Reduce daily caloric intake • Aerobic physical activity 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducing weight in normal BMI
Changing alimentary habits	
<ul style="list-style-type: none"> • Increase fiber intake • Increase fruit and vegetable intake • Reduce spicy and sweet food intake • Reduce carbohydrate beverage intake 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducing acid beverage intake (orange or apple juice) • Reducing tomato, tomato sauce, mint, and garlic intake
Reducing alcohol and coffee intake	Reducing cigarette smoking
Elevating the head of the bed	
Avoiding strenuous exercises	
BMI, body mass index.	

TABELA 13 MODIFICAÇÕES DE ESTILO DE VIDA NO TRATAMENTO DA LPRD (MARTINUCCI ET AL. 2013)

Tratamento farmacológico

A resposta ao tratamento não é imediata nem a curto prazo. Comparando com a GERd, que tem um tempo de resposta relativamente rápido, a LPRd demora mais tempo a atingir graus de satisfação sintomática, e ainda mais relativamente aos sinais observáveis, sendo, portanto, necessário um tempo de tratamento de cerca de 6 meses para uma boa percentagem da população tratada sentir melhorias, sendo o mínimo recomendado 3 meses com IBPs (Toohill and Kuhn 1997). Está descrita a fraca melhoria da sintomatologia após os 2 meses de tratamento, se ela já tiver então melhorado, mas com persistência ainda dos sinais laringoscópicos, sendo a sua

recuperação mais lenta (Tae et al. 2011). O tempo prolongado do tratamento pode ser uma causa de falta de *compliance* com o mesmo, levando à sua falha. Outra causa comum de falha no tratamento é que como não existem os sintomas que a população associa tipicamente ao refluxo, como a azia e a regurgitação, o paciente acredita estar a fazer a terapêutica errada (Smit et al. 2000). Assim é importante educá-lo para a doença que possui e ajudá-lo a cumprir melhor a terapêutica, ajustando correctamente a dose do fármaco, especialmente tendo em conta o custo do mesmo (Amin et al. 2001).

Inibidores da bomba de Protões (IBP)

Relativamente aos IBPs, tratam-se de uma das medicações mais prescritas no mundo ocidental, sendo que na população de Wiscosin, nos EUA, 39% da população estudada referia uso de medicação para azia (Hočevár-Boltežar et al. 2012). É considerada a medicação mais importante no tratamento da LPRd, sendo a mais indicada actualmente ainda que nem sempre eficaz (Martinucci et al. 2013).

É relevante a referência à baixa taxa de resposta ao seu tratamento, com diversos estudos demonstrando este facto. Há inclusive evidências de que a terapêutica tem pouca melhoria comprovada relativamente a estudos com placebo (Martinucci et al. 2013; Saruc et al. 2012). Existem diversos IBPs no mercado, nomeadamente o esomeprazol, omeprazol, rabeprazol, lansoprazol ou pantoprazol, sendo o rabeprazol o que tem efeito verificável mais rapidamente e o esomeprazol o que tem um efeito de maior magnitude. (Pontes and Tiago 2006). Curiosamente, o efeito dos diferentes IBPs pode ser visto na mesma em caso de resistência a um deles, e mudando para outro (Amin et al. 2001). O efeito dos IBPs é quase exclusivamente a nível da diminuição do componente ácido do refluxo, actuando no final da via comum de produção ácida (Amin et al. 2001), sendo que em casos em que a fisiopatologia envolva mais factores de lesão, estes são pouco úteis (Friedman et al. 2012). É atingida uma maior taxa de melhoria de sinais e sintomas se a LPRd estiver associada à GERd (Martinucci et al. 2013).

A administração do IBP na LPRd deve ser bidiária, com doses superiores ao do tratamento da GERd com um mínimo de 3 meses (Smit et al. 2000; Tae et al. 2011), sendo o ideal prolongar até aos 6 meses (Tae et al. 2011). A razão pela qual o tratamento deve ser bidiário é porque para se obter totalmente uma anulação da acidez do refluxo durante 24H, é necessário compensar o tempo de semi-vida dos IBPs, que se situa entre as 7.5 horas e as 13.8 horas (Amin et al. 2001). Pode ser feito um *step-down* no tratamento com IBPs se melhoria em reavaliação dos sinais, ou pelo contrário, um aumento na dose e na frequência da toma (Smit et al. 2000; Tae

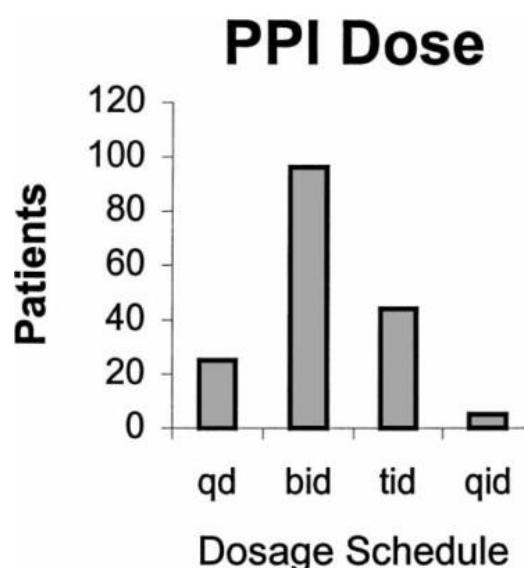


FIGURA 14 NÚMERO DE PACIENTES A TOMAR DIFERENTES DOSES DE IBPs COM DIFERENTES ESQUEMAS DIÁRIOS (AMIN ET AL. 2001)

PPI dose	N	Abnormal pH studies (% failure rate)	Complete acid suppression (%)
1 × a day	25	14 (56%)	0 (0%)
2 × a day	95	40 (42%)	13 (14%)
3 × a day	42	18 (43%)	7 (17%)
4 × a day	5	2 (40%)	1 (20%)
Total	167	74 (44%)	21 (13%)

TABELA 14 MONITORIZAÇÃO DE PH COM TRATAMENTO COM IBPs (AMIN ET AL. 2001) et al. 2011).

Em adição aos IBPs, em casos de LPRd sem GERd, podem-se acrescentar procinéticos, como a metoclopramida ou a domperidona, de forma a acelerar o esvaziamento gástrico e esofágico, apesar não ser muito eficaz (Martinucci et al. 2013; Pontes and Tiago 2006; Yim 2016). Em caso de pacientes refractários ao tratamento, para além da pesquisa de outras causas, também se podem adicionar inibidores do relaxamento transitório do EEI, como neuromoduladores (Martinucci et al. 2013). Estes neuromoduladores podem ser agentes redutores de refluxo, como agonistas dos receptores da GABA_B, como o Baclofeno, sendo no entanto o seu uso na prática clínica limitado devido à baixa tolerância dos pacientes a este tratamento, ou então moduladores da dor visceral, como os antidepressivos tricíclicos ou os inibidores

selectivos da recaptção de serotonina, em especial nos pacientes com esfago hipersensível (Martinucci et al. 2013).

	Medical therapy in LPRD treatment	
	Proven	Uncertain
PPI	Double dosage for 12 weeks in patients with laryngeal and typical GERD symptoms	Patients without typical GERD symptoms
H2RA	Useful in add-on therapy in patients with nocturnal acid breakthrough	Alternative to PPI therapy
Prokinetic		Usually considered unhelpful
Alginate	Useful in add-on therapy as mechanical barrier	
Neuromodulator		
Reflux-reducing agent	Baclofen is effective in reducing the total number of refluxes	Arbaclofen placarbil, lesogaberan (few available data)
Visceral pain modulator	TCA, SSRI are effective in patients with hypersensitive esophagus	

GERD, gastroesophageal reflux disease; H2RA, histamine-2 receptor antagonist; PPI, proton pump inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

TABELA 15 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NA LPRD(MARTINUCCI ET AL. 2013)

Os alginatos podem também ser adicionados ao tratamento como barreira para os conteúdos gastro-duodenais.

Tratamento cirúrgico

Como já anteriormente referido, o tratamento cirúrgico passa pela fundoplicação de Nissen, um tratamento laparoscópico. É importante em casos graves de LPRd, com possível laringospasmo associado, sendo que, no entanto, só é útil no caso de o doente responder eficazmente aos IBPs. Se assim for, a fundoplicação é um tratamento eficaz e seguro (Martinucci et al. 2013). Antes da sua performance, deve ser feito um estudo completo do doente, recorrendo aos diversos meios de diagnóstico disponíveis (Martinucci et al. 2013).

Outros tratamentos

O tratamento dos granulomas refractários pode ser feito com educação da voz, paragem de tabaco e toxina botulínica, antes de se partir para a sua remoção cirúrgica (Toohill and Kuhn 1997).

Com base no efeito psicossocial do stress nos sintomas da LPRd, cuja ligação está já provada, é importante averiguar mais atentamente esta particularidade, percebendo exactamente qual o seu papel na patogénese da doença, podendo assim verificar se é possível o uso de estratégias de *coping* de stress na educação de por

exemplo futuros profissionais da voz e/ou no tratamento de doença já estabelecida (Hočevar-Boltežar et al. 2012). As perturbações psiquiátricas também demonstravam uma associação positiva com a LPRd, sendo que o seu tratamento também deve ter em atenção o estado mental do paciente (Spantideas et al. 2015).

A terapia da fala também tem um papel importante na reabilitação da voz e na aprendizagem do controlo do músculo diafragmático, especialmente nos profissionais da voz, com exercícios respiratórios (Martinucci et al. 2013).

No que toca ao *globus pharyngeus*, esta condição parece responder a exercícios de redução da tensão laringo-faríngea, exercícios vocais e higiene do tracto vocal, apesar de não ser claro se foram efectivamente estes tratamentos que surtiram efeito ou se foi apenas a atenção dada ao problema que resultou na sua melhoria (Martinucci et al. 2013).

Cessação tabágica e Tabagismo electrónico

Relativamente à paragem do tabaco, esse é um assunto que tem vindo a evoluir ao longo dos anos. A sua paragem tem elevada importância no tratamento da LPRd também, tendo em conta os efeitos nocivos do mesmo na doença. É de notar que a sua completa cessação é a mais relevante para os seus benefícios serem significativos, e mesmo assim não volta a existir uma completa diminuição do risco. Isto também acarreta consequências para o paciente. Os efeitos inibitórios do apetite da nicotina desaparecem, levando muitas vezes a um aumento de peso significativo, o que acompanha e exacerba a sensação de irritação do efeito da falta destes compostos viciantes e aditivos. Existe também evidência que apesar de a exposição ao fumo do tabaco causar hipersecreção de muco na laringe, a sua cessação exacerba ainda mais essa secreção, derivado a um aumento da expressão de mRNA para citocinas inflamatórias, Tumor Necrosis Factor, Interleucina 6, e MUC5AC, causadores de inflamação e irritação laringeal, assim como maior produção de mucina, especialmente este último (Ueha et al. 2017). Também é frequente a existência de uma tosse produtiva que se inicia até às 2 semanas após a sua cessação, durando meses em pacientes sem patologia pulmonar. No entanto, os mecanismos exactos pelos quais estes efeitos acontecem após a cessação tabágica ainda não estão esclarecidos. Desta forma, verificou-se que a administração de glucocorticoides nestas fases melhora estes

sintomas, diminuindo a inflamação laríngea, ajudando no desconforto que estes sentem (Ueha et al. 2017).

Existem hoje em dia diversos meios para auxílio da cessação tabágica, desde substitutos de nicotina (pensos, pastilhas), até meios não convencionais como hipnose. Uma das grandes controvérsias que existem nos meios de auxílio de cessação tabágica é o tabagismo electrónico (TE), sendo desconhecidas ainda as *nuances* em volta do mesmo. Apesar de grande parte da população adulta ainda o usar como meio de auxílio na redução do consumo do tabaco convencional (TC), especialmente nas camadas mais jovens, verifica-se que o começo pelo TE, especialmente se associado ao TC, possui as mesmas perspectivas a longo prazo para a continuação e cessação que o uso exclusivo do TC. Não se sabem ainda as consequências a longo prazo do TE, nem quais os efeitos concretos dos aromatizantes colocados no vapor do TE, sendo, portanto, dúbio o seu uso como auxiliar de cessação tabágica, devendo ser preferida a cessação absoluta do acto de fumar. É também importante a regulamentação do TE, sendo que hoje em dia ainda não se encontram totalmente claras as condições para a sua utilização, especialmente entre os adolescentes, podendo ser uma porta de entrada para o tabagismo, sendo que 80% dos fumadores activos começa o seu consumo antes dos 18 anos, devendo haver uma informação e educação relativamente ao seu uso. É notório o viés que a certas informações podem provocar e influenciar as pessoas nas suas acções, sendo importante fornecer o máximo de informação possível, para que não existam interpretações incorrectas, o que ocorre abundantemente, com noções erradas acerca dos efeitos nocivos de produtos contendo tabaco ou nicotina, o que pode levar ao seu maior uso (Harrell et al. 2015; McCabe et al. 2017; Oh and Kacker 2014; Pepper et al. 2016).

Na procura de melhores meios de sensibilização para a cessação tabágica, um estudo realizado indicou como mais eficientes os anúncios de serviço público que apelassem mais à componente emocional da população adulta, resultando em maior número de tentativas de cessação, podendo passar por esse campo a maior eficácia nos anúncios públicos a serem realizados (Cartocci et al. 2016).

Considerações finais relativamente ao tratamento

Hoje em dia o tratamento deve ser baseado no conjunto de factores que rodeiam a LPRd, e não apenas em sinais ou sintomas, com uma abordagem multidisciplinar,

informada e colaborante (Yim 2016), não existindo um tratamento otimizado *standard* ou validado (Martinucci et al. 2013).

Após cerca de 2 ou 3 meses do início da terapêutica comportamental e farmacológica, deve ser refeita uma reavaliação, usando-se de novo os scores para o diagnóstico e os respectivos exames complementares. Em caso de persistência de sinais ou sintomas, pode-se optar por aumentar a dose de IBP, até chegar aos 6 meses de tratamento (Pontes and Tiago 2006; Tae et al. 2011). É relevante também não esquecer que uma simples mudança de IBP pode auxiliar imenso no tratamento da doença, tendo em conta que a resistência a um IBP não significa resistência a todos (Martinucci et al. 2013). Se ainda assim continuar sem melhoria, novas alternativas, tanto de diagnóstico, como de terapêutica, devem ser procuradas, lembrando que a opção cirúrgica tem menos eficácia em doentes que não respondem ao tratamento farmacológico. Ainda assim, o tratamento da LPRd pode acabar por se tornar um tratamento crónico (Koufman et al. 1996; Tae et al. 2011). Existem também as hipóteses de resistência aos IBPs pelo doente até cerca de 40% (Tae et al. 2011) ou 56%, não sendo conhecido o mecanismo exacto pelo qual ocorre (Amin et al. 2001), doses insuficientes (Amin et al. 2001), ou então a que ocorra o fenómeno de taquifilaxia (Koufman et al. 1996; Pontes and Tiago 2006). Importa sempre referir que antes de existir melhoria dos sinais observados no paciente, é comum haver uma melhoria dos sintomas experienciados pelo paciente, sendo importante continuar a terapia mesmo após a melhoria sintomática, com importante educação dos doentes a ser feita neste âmbito (Pontes and Tiago 2006; Tae et al. 2011). Ainda assim, as mudanças nos scores após o tratamento são usualmente significativas. Através de escalas de qualidade de vida, é possível observar melhorias consideráveis nos scores antes e após o tratamento adequado com IBPs nos pacientes, sendo, portanto, importante a sua aplicação (Tomita et al. 2015), mesmo apenas com 3 meses de tratamento (Yim 2016), sendo estas escalas de qualidade de vida apoiadas pelos dados que se obtêm comparando os valores dos scores de RSI e RSF antes e pós-terapêutica (Habermann et al. 2012). Os parâmetros mais influenciados são os relacionados com a voz, havendo um aumento da sua qualidade. Também a existência de patologia silenciosa é relevante, sendo que no caso de haver presença de sintomatologia, existia uma pioria da qualidade de vida considerável nos pacientes quando comparados estes 2 grupos, especialmente a nível psicológico (Tomita et al. 2015)

Changes in the RSI and RFS After PPI Treatment

	Initial (Mean ± SD)	4 wk (Mean ± SD)	12 wk (Mean ± SD)	P Value
RSI	13.15 ± 8.68	10.03 ± 8.97	7.56 ± 9.08	<0.01
RFS	6.74 ± 4.74	4.87 ± 3.76	3.49 ± 2.91	<0.01

Abbreviations: RSI, Reflux Symptom Index; RFS, Reflux Finding Score; SD, standard deviation.

TABELA 17 MUDANÇAS NOS SCORES DE RSI E RFS APÓS TERAPÊUTICA COM IBPs. (LEE ET AL. 2014)

Change of Quality of Life (Four-Point Ordinal Scale)	%	Variable Dixon and Mood Sign Test
Significantly improved	31	Overall improvement with $P \ll 0.001$
Improved	41	
No change or worse	13	
Missing	15	

"<<" means small (by powers of ten) compared to.

TABELA 16 MUDANÇAS DA QUALIDADE DE VIDA AVALIADAS PELOS PACIENTES (DESCRIÇÃO SUBJECTIVA) (HABERMANN ET

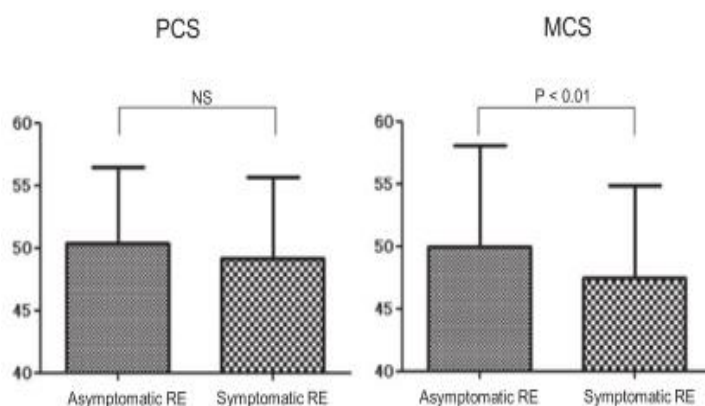


FIGURA 15 SCORES DE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQOL) EM DOENTES COM LPRd SINTOMÁTICOS E NÃO SINTOMÁTICOS. MCS= MENTAL COMPONENT SUMMARY, NS= NON-SIGNIFICANT, PCS= PHYSICAL COMPONENT SUMMARY (TOMITA ET AL. 2015)

Effectiveness and Tolerance of Treatment Judged by Physicians and Patients			
Subjective Evaluation	Five-Point Ordinal Scale	Patients (%)	Physicians (%)
Effectiveness of treatment	Excellent	50	52
	Good	29	30
	Satisfactory	11	12
	Poor	8	5
	Negative	2	1
Tolerance of treatment	Excellent	94	96
	Good	2	2
	Satisfactory	1	1
	Poor	2	1
	Negative	1	0

TABELA 19 EFICÁCIA E TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO POR PACIENTES E MÉDICOS (HABERMANN ET AL. 2012)

LPR-HRQOL Domain	Initial Mean (SD)	4 wk Mean (SD)	P Value	Initial Mean (SD)	12 wk Mean (SD)	P Value
Voice	18.72 (20.67)	15.99 (18.36)	0.007**	18.72 (20.67)	11.78 (17.97)	0.000**
Cough	8.81 (10.45)	7.96 (9.43)	0.149	8.81 (10.45)	6.22 (9.60)	0.000**
Clear throat	7.37 (8.66)	6.37 (8.29)	0.067	7.37 (8.66)	5.68 (8.95)	0.004**
Swallowing	7.29 (7.31)	6.29 (7.41)	0.017*	7.29 (7.31)	4.61 (6.36)	<0.001**
Overall impact of acid reflux	23.72 (17.48)	19.61 (15.32)	<0.001**	23.72 (17.48)	18.19 (15.93)	<0.001**

Abbreviations: LPR-HRQOL, laryngopharyngeal reflux–health-related quality of life; SD, standard deviation.
* $P < 0.05$; ** $P < 0.005$.

TABELA 18 MUDANÇAS NO SCORE DA LPRd-HRQOL APÓS TERAPÊUTICA COM IBPs AO LONGO DO TRATAMENTO (LEE ET AL. 2014)

Conclusão

A LPRd é uma doença à qual se tem vindo a dar mais atenção, mas ainda assim não se chegaram a consensos universais relativamente a ela. A sua prevalência ainda não se encontra concretamente estimada, a sua sintomatologia e os seus sinais são inespecíficos e variados, tem uma etiologia multifactorial ainda por desvendar totalmente, a sua fisiopatologia ainda só agora está a começar a ser sabida, está relacionada com diversas condições, não se conseguindo ainda identificar o seu papel em relação a muitas delas, os seus meios de diagnóstico são vários e não existe um que garanta o diagnóstico definitivo sem ter a ajuda de outros, os factores de risco para ela ainda não foram totalmente confirmados, a sua terapêutica apresenta-se difícil, tendo de ser usada uma abordagem multidisciplinar, e ainda assim não apresenta resultados satisfatórios em todos os casos. No meio de tantas indefinições, sabe-se ainda que causa uma considerável diminuição da qualidade de vida dos seus pacientes, pode ter

complicações nefastas para a saúde. como o carcinoma de células escamosas da laringe, afecta a voz e pode ser prejudicial para quem faz dela a sua profissão, tem uma associação com o tabagismo bastante forte, tanto como consequência da inalação do fumo, como como adjuvante mútuo nos seus efeitos lesivos na mucosa faríngea e laríngea e na diminuição ainda mais acentuada da qualidade de vida dos seus pacientes. Tem ainda o potencial de passar despercebida na prática clínica, ou então ignorada, associando-se os seus sintomas e sinais a outras patologias.

No que toca ao tabagismo e a sua relação com a LPRd, este contribui para que exista uma exacerbação da lesão dos mecanismos de defesa do esófago, podendo também perpetuar a lesão já existente e infecção, através da alteração do sistema imunológico. A existência de scores de avaliação mais alterados na população fumadora comprova a diminuição das capacidades da pessoa e a agressividade de efeito dos diversos tipos de fumo na criação de lesões e complicações.

Desta forma, é importante ter em atenção todos os sinais e sintomas possíveis na avaliação de um potencial doente com LPRd. A averiguação cuidada da história pessoal, a aplicação rápida do RSI em ocasiões oportunas, saber usar os meios de diagnóstico nas condições correctas, a percepção do impacto que a doença tem na vida da pessoa, o conhecimento da medicação a ser administrada e como escalar ou diminuir as suas doses e frequência diária da toma, saber as influências do tabaco com a doença, todos estes passos todos são só o princípio para o diagnóstico da LPRd. Sem eles, o perigo de se fazer um diagnóstico incorrecto aumenta imenso, sendo importante perceber todos estes apontamentos de forma a poder tomar as melhores decisões relativas a uma doença que se manifesta com alguma prevalência.

Após a chegada ao diagnóstico, importa saber como tratar. Saber que uma abordagem multifactorial tem de ser usada, saber que um dos melhores meios de tratamento são os IBPs, sendo que as doses têm de ser superiores ao dito refluxo típico, saber que por vezes a mudança de um IBP para outro pode trazer resultados benéficos e que se houver ausência de resposta a eles, o tratamento cirúrgico tem pouca eficácia, mais e mais pontos a ter em atenção para que se possa oferecer o melhor aumento da qualidade de vida a quem procurar auxílio, não esquecendo os básicos como o vestuário, a alimentação e a educação, assim como a importância de insistir em métodos melhores para a cessação tabágica, especialmente através da emoção.

Tendo em conta todos estes factores, ainda fica o sentimento de que são necessários mais estudos para esclarecer com melhor precisão quais as nuances que

circulam à volta da LPRd, de forma a que se possa tratar melhor, e prevenir ainda melhor.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Óscar Dias, pela atenção, paciência, simpatia e compreensão demonstrada ao longo de todo este tempo.

À minha mãe e aos meus avós que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa, mesmo com todas as irracionalidades desta vida.

Ao Fábio Barbosa, pela disponibilização de suporte electrónico que permitiu a para a realização deste trabalho. À Inês Vaz Pato, por ter tido o nervosismo todo em vez de mim e por ter lido e feito correcções minuciosas. A todos os outros que por cá andam e que se cruzam pelo caminho uma vez ou outra, deixando a sua marca no meu consciente e sub-consciente.

À muy nobre Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, por permitir e providenciar as melhores oportunidades de aquisição de utensílios para o futuro, tanto para melhorar a vida dos outros, como as nossas.

A todos os outros que me desvaneceram-se da mente, mas que de uma maneira ou de outra, lá se encontram, fazendo parte desta história que se continua a desenrolar, com todos os adjectivos possíveis aqui acrescentados.

Referências

- Amin, Milan R., Gregory N. Postma, Paul Johnson, Nicholas Digges, and James A. Koufman. 2001. "Proton Pump Inhibitor Resistance in the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux." *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 125(4):374–78.
- Andrade, Bruna Mateus Rocha de, Susana Pimentel Pinto Giannini, André de Campos Duprat, and Léslie Piccolotto Ferreira. 2016. "Relação Entre a Presença de Sinais Videolaringoscópicos Sugestivos de Refluxo Laringofaríngeo E Distúrbio de Voz Em Professoras." *CoDAS* 28(3):302–10. Retrieved (http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-17822016000300302&lng=pt&nrm=iso&tlng=en).
- Andrés Coca–Pelaz. 2013. "Relationship between Reflux and Laryngeal Cancer." *Wiley Online Library*.
- Barry, David W. and Michael F. Vaezi. 2010. "Laryngopharyngeal Reflux: More Questions than Answers." *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 77(5):327–34.
- Belafsky, P. C., G. N. Postma, and J. a Koufman. 2001a. "Laryngopharyngeal Reflux Symptoms Improve before Changes in Physical Findings." *The Laryngoscope* 111(6):979–81.
- Belafsky, P. C., G. N. Postma, and J. a Koufman. 2001b. "The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS)." *The Laryngoscope* 111(8):1313–17.
- Belafsky, P., G. Postma, and J. Koufman. 2002. "Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index." *Journal of Voice* 274–77.
- Born, Hayley et al. 2015. "Electronic Cigarettes: A Primer for Clinicians." *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 153(1):5–14.
- Cartocci, Giulia et al. 2016. "A Pilot Study on the Neurometric Evaluation of ' Effective ' and ' Ineffective ' Antismoking Public Service Announcements." 4597–4600.
- Dua, K., E. Bardan, J. Ren, Z. Sui, and R. Shaker. 1998. "Effect of Chronic and Acute Cigarette Smoking on the Pharyngo-Upper Oesophageal Sphincter Contractile Reflex and Reflexive Pharyngeal Swallow." *Gut* 43(4):537–41.

- Friedman, Michael et al. 2012. "The Value of Routine pH Monitoring in the Diagnosis and Treatment of Laryngopharyngeal Reflux." *Otolaryngology--Head and Neck Surgery : Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 146(6):952–58. Retrieved (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22301104>).
- Ganapathy, Vengatesh, Ilangovan Ramachandran, David A. Rubenstein, and Lurdes Queimado. 2015. "Detection of in Vivo DNA Damage Induced by Very Low Doses of Mainstream and Sidestream Smoke Extracts Using a Novel Assay." *American Journal of Preventive Medicine* 48(1):S102–10. Retrieved (<http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2014.08.017>).
- Gonzalez, Julio and Amparo Carpi. 2004. "Early Effects of Smoking on the Voice: A Multidimensional Study." *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 10(12):CR649-56. Retrieved (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567981>).
- Habermann, Walter, Christoph Schmid, Kurt Neumann, Trevor Devaney, and Heinz F. Hammer. 2012. "Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score in Otolaryngologic Practice." *Journal of Voice* 26(3):e123–27. Retrieved (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2011.02.004>).
- Hamdan, Abdul-latif, Jihad Nassar, Alexander Dowli, Zeid Al Zaghal, and Alain Sabri. 2012. "Effect of Fasting on Laryngopharyngeal Reflux Disease in Male Subjects." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 269(11):2361–66.
- Harrell, Paul Truman, Vani Nath Simmons, John Bernard Correa, and Tapan Ashvin Padhya. 2015. "Electronic Nicotine Delivery Systems ('E-Cigarettes'): Review of Safety and Smoking Cessation Efficacy." *Otolaryngol Head Neck Surg* 33(4):395–401.
- Hočevár-Boltežar, I., M. Šereg-Bahar, A. Kravos, G. Mumović, and S. Mitrović. 2012. "Is an Occupation with Vocal Load a Risk Factor for Laryngopharyngeal Reflux: A Prospective, Multicentre, Multivariate Comparative Study." *Clinical Otolaryngology* 37(5):362–68.

- Jett??, Marie E., Christine M. Seroogy, and Susan L. Thibeault. 2016. "Laryngeal T Regulatory Cells in the Setting of Smoking and Reflux." *Laryngoscope* 1–6.
- Johnston, Nikki, John Knight, Peter W. Dettmar, Mark O. Lively, and Jamie Koufman. 2004. "Pepsin and Carbonic Anhydrase Isoenzyme III as Diagnostic Markers for Laryngopharyngeal Reflux Disease." *The Laryngoscope* 114(12):2129–34.
- Kamani, Tawakir, Susannah Penney, Indu Mitra, and Vijay Pothula. 2012. "The Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux in the English Population." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 269(10):2219–25.
- Koufman, J. A., M. R. Amin, and M. Panetti. 2000. "Prevalence of Reflux in 113 Consecutive Patients with Laryngeal and Voice Disorders." *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 123(4):385–88. Retrieved (<http://www.voiceinstituteofnewyork.com/wp-content/uploads/2011/01/prevalence-of-reflux-in-113....pdf>).
- Koufman, J., R. T. Sataloff, and R. Toohill. 1996. "Laryngopharyngeal Reflux: Consensus Conference Report." *Journal of Voice : Official Journal of the Voice Foundation* 10(3):215–16. Retrieved (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865091>).
- Laccourreye, O., A. Werner, H. Laccourreye, and P. Bonfils. 2014. "Tobacco and Otorhinolaryngology: Epic and Disaster." *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 131(3):183–88. Retrieved (<http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2013.11.003>).
- Lee, Jun Seok, Young Chan Lee, Seung Woo Kim, Kee Hwan Kwon, and Young Gyu Eun. 2014. "Changes in the Quality of Life of Patients with Laryngopharyngeal Reflux after Treatment." *Journal of Voice* 28(4):487–91. Retrieved (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.12.015>).
- Martins, Regina Helena Garcia et al. 2015. "Voice Disorders: Etiology and Diagnosis." *Journal of Voice*. Retrieved (<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0892199715002179>).
- Martinucci, Irene et al. 2013. "Optimal Treatment of Laryngopharyngeal Reflux Disease." *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 4(6):287–301. Retrieved (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24179671%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3807765>).

- McCabe, Sean Esteban, Phil Veliz, Vita V. McCabe, and Carol J. Boyd. 2017. "Smoking Behaviors and Intentions among Current E-Cigarette Users, Cigarette Smokers, and Dual Users: A National Survey of U.S. High School Seniors." *Preventive Medicine*. Retrieved (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28257785><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009174351730097X>).
- Oh, Anne Y. and Ashutosh Kacker. 2014. "Do Electronic Cigarettes Impart a Lower Potential Disease Burden than Conventional Tobacco Cigarettes?: Review on E-Cigarette Vapor versus Tobacco Smoke." *Laryngoscope* 124(12):2702–6.
- Pepper, Jessica K., M. Justin Byron, Kurt M. Ribisl, and Noel T. Brewer. 2016. "How Hearing about Harmful Chemicals Affects Smokers' interest in Dual Use of Cigarettes and E-Cigarettes." *Preventive Medicine*. Retrieved (<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091743516304297><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28024860>).
- Pontes, Paulo and Romualdo Tiago. 2006. "Diagnosis and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease." *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 14(3):138–42. Retrieved (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728890>).
- Reichel, Oliver, Doris Mayr, Florian Durst, and Alexander Berghaus. 2008. "E-Cadherin but Not β -Catenin Expression Is Decreased in Laryngeal Biopsies from Patients with Laryngopharyngeal Reflux." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 265(8):937–42.
- Sanli, A. et al. 2016. "Relationship between Smoking and Otorhinolaryngological Symptoms." *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 26:28–33.
- Saruc, Murat et al. 2012. "Risk Factors for Laryngopharyngeal Reflux." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 269(4):1189–94.
- Smit, C. F., M. P. Copper, J. A. M. J. Van, I. G. Schoots, and L. D. Stanojic. 2001. "Effect of Cigarette Smoking on Gastropharyngeal and Gastroesophageal Reflux." *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 110(2):190–93.
- Smit, C. F., L. M. H. Mathus-Vliegen, P. P. Devriese, P. F. Schouwenburg, and D. Kupperman. 2000. "Diagnosis and Consequences of Gastropharyngeal Reflux." *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 25(6):440–55.

- Spantideas, Nikolaos, Eirini Drosou, Anastasia Bougea, and Dimitrios Assimakopoulos. 2015. "Laryngopharyngeal Reflux Disease in the Greek General Population, Prevalence and Risk Factors." *BMC Ear, Nose, and Throat Disorders* 15(1):7. Retrieved (<http://bmcear, nose, and throat disorders.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12901-015-0020-2>).
- Tae, Kyung et al. 2011. "The Role of Laryngopharyngeal Reflux as a Risk Factor in Laryngeal Cancer: A Preliminary Report." *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 4(2):101–4.
- Tomita, Toshihiko et al. 2015. "Atypical Symptoms and Health-Related Quality of Life of Patients with Asymptomatic Reflux Esophagitis." *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 30 Suppl 1(January 2010):19–24.
- Toohill, Robert J. and Joan C. Kuhn. 1997. "Role of Refluxed Acid in Pathogenesis of Laryngeal Disorders." *American Journal of Medicine* 103(5 A):100–106.
- Ueha, Rumi et al. 2017. "Laryngeal Mucus Hypersecretion Is Exacerbated after Smoking Cessation and Ameliorated by Glucocorticoid Administration." *Toxicology Letters* 265:140–46. Retrieved (<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427416333343>).
- Vaezi, M. F., M. A. Qadeer, R. Lopez, and N. Colabianchi. 2006. "Laryngeal Cancer and Gastroesophageal Reflux Disease: A Case-Control Study." *The American Journal of Medicine* 119(9):768–76.
- Yim, Michael. 2016. "Otolaryngologic Manifestations of Gastroesophageal Reflux." *Otolaryngology* 2(2):236–45. Retrieved (<http://dx.doi.org/10.1007/s40746-016-0057-5>).