

Utilidade da pHmetria orofaríngea no diagnóstico e tratamento do refluxo faringo-laríngeo

Artigo Original

Autores

Sofia Sousa Teles

Unidade Local de Saúde Almada-Seixal, Portugal

Lília Ferraria

Unidade Local de Saúde Almada-Seixal, Portugal

Catarina Areias

Unidade Local de Saúde Almada-Seixal, Portugal

Mariana Neto

Unidade Local de Saúde Almada-Seixal, Portugal

Rafael Pires

Unidade Local de Saúde Almada-Seixal, Portugal

Ana Miguel Couto

Unidade Local de Saúde Almada-Seixal, Portugal

Luís Antunes

Unidade Local de Saúde Almada-Seixal, Portugal

Correspondência:

Sofia Sousa Teles
hssteles@gmail.com

Artigo recebido a 25 de Abril de 2024.
Aceite para publicação a 20 de Janeiro de 2025.

Resumo

Introdução: O refluxo faringolaríngeo é uma doença crónica com sintomatologia variável e inespecífica, responsável por até 10% das consultas de otorrinolaringologia. O seu diagnóstico e tratamento são controversos, com elevadas taxas de falência terapêutica. A pHmetria orofaríngea consiste num método de diagnóstico objetivo que permite medir alterações do pH orofaríngeo tanto líquidas como gasosas, tendo demonstrado superioridade diagnóstica em relação à a pHmetria esofágica, parecendo por isso ser um método de diagnóstico promissor.

Métodos: Estudo observacional prospetivo. Trinta doentes que recorreram à consulta de otorrinolaringologia entre maio de 2022 e maio de 2023 foram referenciados para o estudo (observados por otorrinolaringologista, levantada suspeita de refluxo faringo-laríngeo e realizada a referência para o estudo). Preencheram os questionários *Reflux Symptom Index* e *Voice Handicap Index-10*, foram submetidos a nasofibrolaringoscopia com preenchimento do *Reflux Finding Score* e realizada pHmetria orofaríngea. Posteriormente cumpriram 3 meses de terapêutica com inibidor da bomba de prótons (esomeprazol 40mg 2id) e foram reavaliados. Considerou-se haver resposta terapêutica se *Reflux Symptom Index* com melhoria ≥ 5 pontos. Com base nos resultados obtidos e consulta da literatura publicada em relação a este tema, propõe-se um protocolo de abordagem diagnóstica e terapêutica para o refluxo faringolaríngeo.

Resultados: Foram incluídos 28 doentes no estudo, 75% do género feminino, com idade $\mu=53,5$ anos e Índice de Massa Corporal $\mu=28,6$. Em relação à pHmetria, 63% dos doentes apresentavam refluxo ácido (15% ligeiro, 37% moderado e 11% severo), 26% refluxo não-ácido e 11% pHmetria normal. Após 3 meses de inibidor da bomba de prótons, 50% dos doentes negaram ter sentido melhoria significativa dos seus sintomas. A pHmetria permitiu prever resposta a inibidor da bomba de prótons em 26 dos 28 doentes (93%). A correlação dos eventos ácidos com os eventos de sintomas correlacionou-se de forma estatisticamente significativa com a resposta a inibidor da bomba de prótons ($p<0,01$), bem como a positividade do *Ryan Score* ($p<0,01$).

Nos doentes com resposta a inibidor da bomba de protões, a média de melhoria do *Reflux Symptom Index* foi 13,7 pontos. A sintomatologia, achados laringoscópicos e Índice de Massa Corporal tiveram relação estatisticamente significativa com o grau de refluxo ácido (ligeiro, moderado ou severo) mas não com o tipo de refluxo (ácido ou não-ácido).

Conclusão: Este estudo demonstra que a realização de pHmetria orofaríngea é um método eficaz para diferenciar refluxo faringo-laríngeo ácido e não-ácido, permitindo prever a resposta a inibidores da bomba de protões no refluxo faringo-laríngeo e adequar o tratamento desde o momento do diagnóstico ou adequar ajuste terapêutico em doentes refratários ao mesmo.

Palavras-chave: refluxo faringo-laríngeo; pHmetria orofaríngea; protocolo refluxo; diagnóstico refluxo; tratamento refluxo; refluxo ácido; refluxo não-ácido

Introdução

O refluxo faringolaríngeo representa a manifestação laringofaríngea do movimento retrógrado de gases ou líquidos gastrointestinais com valores variáveis de pH em toda a mucosa do trato aerodigestivo superior, muitas vezes associado a refluxo gastro-esofágico¹. Trata-se de uma doença crónica com sintomatologia variável e inespecífica, nomeadamente disфония, tosse crónica, sensação de *globus* faríngeo, odinofagia, pigarreio, sensação de ardor e disfagia². Estima-se que cerca de 10% das consultas de otorrinolaringologia sejam por sintomas de refluxo faringolaríngeo³. Acredita-se que o dano histopatológico nos tecidos laríngeos e orofaríngeos se deva maioritariamente à ação da pepsina e não do refluxo gástrico propriamente dito³. O ácido gástrico, pepsina, sais biliares e enzimas proteolíticas pancreáticas levam à inflamação crónica das estruturas laríngeas e metaplasia do epitélio para epitélio escamoso, com sobrecrescimento (ainda que reversível) das glândulas mucosas³, sendo que estas estruturas podem continuar a provocar lesão mesmo sob inibidor da Bomba de Protões (IBP). Apesar da investigação recente e exaustiva, a controvérsia acerca da epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento do refluxo faringolaríngeo permanece, sendo atualmente utilizadas ferramentas diagnósticas

subjetivas e objetivas, mas não havendo ainda nenhum procedimento *standard* definido³. Das ferramentas subjetivas (avaliação sintomática) existentes, a mais difundida é a *Reflux Symptom Index (RSI)*⁴, ainda que fatores como o género e condicionantes socioculturais afetem significativamente os seus resultados⁵. Um RSI superior a 13 é considerado sugestivo de sintomas de refluxo faringo-laríngeo. Recentemente foi publicada a validação para a população portuguesa do questionário *Reflux Symptom Score 12 (RSS-12)*⁶, que consiste numa versão simplificada do questionário *Reflux Symptom Score (RSS)*^{1,2}, que tem em conta a frequência dos sintomas além da gravidade dos mesmos bem como outros sintomas associados que o RSI não avalia. Outro questionário amplamente difundido é o *Voice Handicap Index (VHI)*, criado para sintomas vocais e que não inclui questões específicas para o refluxo faringolaríngeo⁷. Este questionário é muitas vezes aplicado para avaliar o índice de desvantagem vocal em doentes com disфония. As escalas mencionadas (*Reflux Symptom Index*, *Voice Handicap Index* e *Reflux Symptom Score-12*) encontram-se validadas para a língua portuguesa⁶⁻⁸. A escala de alterações endoscópicas mais difundida é a *Reflux Finding Score (RFS)*, que permite associar alterações encontradas na laringoscopia ao diagnóstico de refluxo faringolaríngeo. Outras escalas de avaliação dos achados endoscópicos publicadas são a *Reflux Sign Assessment (RSA)*⁹ e a *WARSAW Scale*³. Como métodos de diagnóstico mais preciso, foram propostos a monitorização do pH esofágico (pHmetria esofágica), manometria esofágica, monitorização do pH orofaríngeo (pHmetria orofaríngea) e deteção da pepsina salivar. A manometria esofágica (medição, através de elétrodos, do movimento e força da contractilidade dos esfíncteres e corpo do esófago) e pHmetria esofágica (medição do pH esofágico nos esfíncteres esofágicos, podendo ser realizada no esfíncter esofágico distal, esfíncter esofágico proximal ou ambos concomitantemente) são exames objetivos direcionados para avaliar o refluxo

gastro-esofágico, podendo ser consideradas medidas indiretas de refluxo faringolaríngeo uma vez que estes se encontram muitas vezes associados. No entanto, não têm validade diagnóstica propriamente dita pois são entidades clínicas distintas e que podem existir isoladamente. Adicionalmente, a validade da medição no esfíncter esofágico proximal pode ser pouco fiável caso o eletrodo fique completamente seco. Por estes motivos, foi desenvolvida a capacidade de monitorização do pH orofaríngeo como método de diagnóstico objetivo do refluxo faringo-laríngeo, permitindo medir alterações do pH tanto líquidas como gasosas. Diversos estudos já demonstraram que a pHmetria orofaríngea tem maior valor preditivo positivo para o diagnóstico de refluxo faringolaríngeo que a pHmetria esofágica¹⁰. O estudo de impedância intraluminal multi-canal com pHmetria (MII-pH) é um método de diagnóstico considerado mais completo que a pHmetria (apesar de apresentar menor sensibilidade¹¹), mas consideravelmente mais invasivo e dispendioso, havendo diversos estudos que comprovam uma forte associação entre os seus resultados^{10,12,13}. Um outro método de diagnóstico promissor é a deteção da pepsina salivar. No entanto, a sua sensibilidade e especificidade parece depender da técnica aplicada (imunoensaio, ELISA, *western blot*)¹⁴, além de que se trata de um método ainda pouco disponível em Portugal e muito dispendioso. As meta-análises sugerem que a sua sensibilidade e especificidade seria 64% e 68% respetivamente¹. Assim, as diversas ferramentas aplicadas têm diversos prós e contras, sendo que a pHmetria orofaríngea parece ser um método de diagnóstico promissor, simples, objetivo, pouco invasivo e que pode ser realizado em ambulatório. A terapêutica empírica com inibidores da bomba de prótons (IBP) é a principal abordagem medicamentosa, sendo clinicamente muitas vezes encarada a resposta ao tratamento com IBP o fator confirmatório do diagnóstico. No entanto, a resposta a IBP não guia o clínico em relação a como proceder nos doentes que

não respondem (aproximadamente 40% dos doentes, incluindo-se neste grupo os doentes com RFL não-ácido e os doentes sem RFL^{1,15}). Este trabalho foi desenvolvido por forma a avaliar o valor preditivo da pHmetria orofaríngea para a resposta à terapêutica com IBP). Com base na revisão da bibliografia disponível e os resultados deste trabalho e por forma a contribuir para uma abordagem mais uniforme na abordagem ao doente com suspeita de refluxo faringolaríngeo, propõe-se ainda um protocolo de abordagem diagnóstica e terapêutica aos doentes com refluxo faringo-laríngeo.

Material e Métodos

Realizou-se um estudo observacional prospetivo. O protocolo de estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde Almada-Seixal (ULSAS) e todos os participantes assinaram consentimento informado. Foram referenciados para o estudo doentes que recorreram à consulta de Otorrinolaringologia da ULSAS entre Maio de 2022 e Maio de 2023 (período durante o qual decorreu o estudo), após observação por médico otorrinolaringologista que, através da colheita de história clínica e exame objetivo dirigido (incluindo nasofibrolaringoscopia), suspeitou da presença de refluxo faringolaríngeo. Os doentes referenciados para o estudo foram avaliados pela equipa de investigadores, preenchendo os questionários RSI e VHI-10 no momento da primeira avaliação pela mesma. Nessa primeira avaliação, foi realizada, pela equipa de investigadores, nasofibrolaringoscopia com preenchimento da escala de RFS, tendo-se posteriormente procedido à colocação de sonda de pHmetria orofaríngea e iniciado estudo de 24h. Antes da colocação da sonda, calibrou-se a mesma em soluções de pH=4 e Ph=7 conforme recomendação do fabricante. A sonda foi inserida através da fossa nasal mais permeável e colocada ao nível da úvula, ajustando-se a posição por forma não desencadear sensação de corpo estranho.

Figura 1
Sonda de pHmetria orofaríngea colocada



Figura 2
Posicionamento da sonda de pHmetria orofaríngea



No dia seguinte, a sonda foi removida e os doentes foram instruídos para realizar ajuste dietético e tratamento com esomeprazol 40mg cerca de 30 minutos antes do pequeno-almoço e do jantar. Após três meses os doentes foram reavaliados, tendo preenchido novamente os questionários RSI e VHI-10 e repetido nasofibrolaringoscopia, com preenchimento da escala RFS pela equipa de investigadores. Considerou haver-se resposta

terapêutica se RSI com melhoria ≥ 5 pontos¹¹. Foram excluídos do estudo doentes com idade inferior a 18 anos, doentes com outra causa identificável para a disfonia para além do refluxo faringolaríngeo (como nódulos, pólipos, quistos ou sulcos vocais). Os doentes foram instruídos para não realizar terapêutica com IBP nos 8 dias prévios à realização de pHmetria. Foram ainda excluídos os doentes que não toleraram a colocação de sonda bem como os doentes que não cumpriram terapêutica com IBP durante pelo menos três meses. Os dados obtidos foram posteriormente analisados através do Software IBM SPSS® 29.0.0.0. Para o desenvolvimento do protocolo de Abordagem Diagnóstica e Terapêutica do RFL, foi realizada uma revisão utilizando a *Database Pubmed®* para identificar artigos originais sobre RFL. Foram aplicadas as seguintes palavras-chave: “*Laryngopharyngeal OR Pharyngolaryngeal reflux*”, “*Laryngopharyngeal OR Pharyngolaryngeal reflux AND treatment*”, “*laryngopharyngeal OR pharyngolaryngeal AND diagnosis*”, “*extra-esophageal reflux AND diagnosis OR treatment*”; “*Supraesophageal Gastric Reflux*”, “*Non-acid reflux*”.

Resultados e Discussão

Foram incluídos 28 doentes no estudo (um doente excluído por não ter tolerado colocação de sonda de pHmetria e uma sonda desperdiçada devido a problemas técnicos). Os doentes que realizaram o estudo não reportaram qualquer problema técnico ou desconforto significativo durante a realização do exame. Dos doentes incluídos, 75% eram do género feminino e 25% do género masculino, apresentando uma média de idades de 53,5 anos. A distribuição etária dos doentes encontra-se esquematizada na Figura 3. Verificou-se elevada prevalência de excesso de peso (69% dos doentes apresentavam excesso de peso ou obesidade). A classificação do Índice de Massa Corporal dos doentes encontra-se esquematizada na Figura 4. Nas respostas aos questionários da primeira avaliação, verificou-se uma classificação média do RSI de 21,25 pontos (mínimo

Figura 3
Distribuição Etária dos Doentes

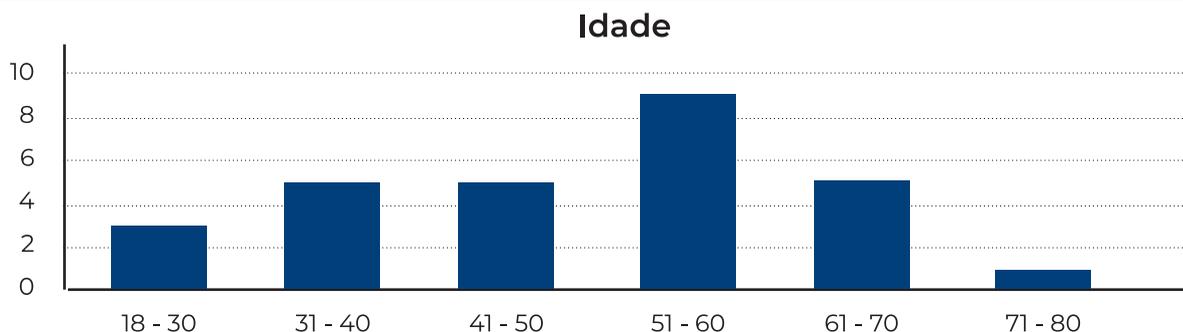
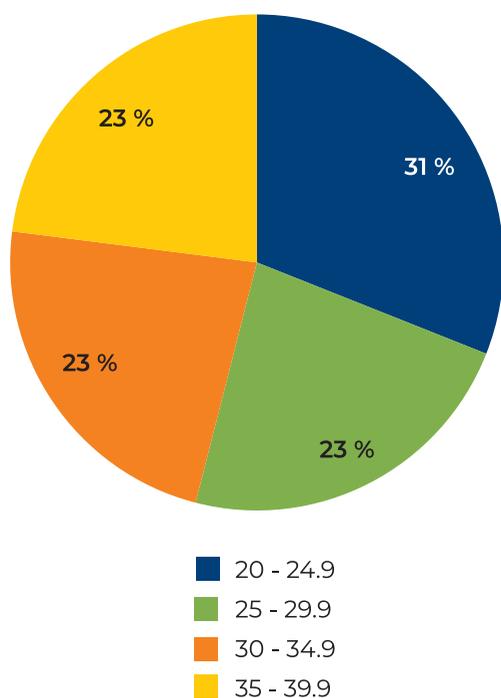


Figura 4
- Índice de Massa Corporal (IMC) dos Doentes



5, máximo 37). A média de classificação do VHI-10 foi de 8,93 pontos. Verificou-se a existência de relação estatisticamente significativa entre a classificação de RSI e VHI-10 (teste de Spearman, $p < 0,01$), IMC e RSI (teste de Pearson, $p < 0,01$) e IMC e o VHI-10 (teste de Spearman, $p < 0,01$). Foi realizada nasofibrolaringoscopia, que foi gravada e posteriormente preenchida a escala RFS de forma cega por um otorrinolaringologista geral e uma laringologista, tendo-se considerado a média das duas como a classificação do RFS. A média de classificação do RFS foi de

9,73. Confirmou-se relação estatisticamente significativa entre RFS, RSI (teste de Pearson, $p < 0,01$), VHI-10 (teste de Spearman, $p < 0,05$) e IMC (teste de Pearson, $p < 0,05$).

Os resultados das pHmetrias foram analisados pelas duas primeiras autoras, de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante. Este exame permite analisar os gráficos da medição de pH durante 24 horas, o tempo de exposição a ácido, número e duração dos eventos de refluxo ácido, associação dos eventos com as refeições, posição supina/deitada, período do dia (diurno/noturno), sintomatologia do doente ao longo do dia (que clica no botão predefinido para cada sintoma quando o apresenta) e *Ryan Score* (medida quantitativa calculada automaticamente e presente apenas em doentes com refluxo ácido moderado a grave). A pHmetria orofaríngea permite a observação qualitativa gráfica da existência de refluxo não-ácido mas não permite quantificar o número nem duração dos eventos de refluxo não-ácido. Na figura 5 encontram-se exemplificados gráficos de resultados de pHmetria (A – Exame Normal; B – Refluxo Ácido; C – Refluxo Não-Ácido). As pHmetrias sugestivas de refluxo ácido foram ainda classificadas em Refluxo Ácido Ligeiro, Moderado ou Severo consoante o número, duração e pH dos eventos, bem como o *Ryan Score*, de acordo com a indicação do fabricante. As pHmetrias foram então classificadas como “pHmetria normal” (11%), “Refluxo Ácido” (63% - 15% ligeiro, 37% moderado e 11% severo) e refluxo não-ácido (26%). A Figura 6 resume os resultados das pHmetrias realizadas.

Figura 5
Exemplos de Gráficos de Resultados da pHmetria orofaríngea



Verificou-se relação estatisticamente significativa entre o IMC e o grau de refluxo ácido (teste de Spearman, $p < 0,01$), mas não com o tipo de refluxo (ácido/não-ácido, teste de Spearman, $p > 0,05$). À semelhança do IMC, o RSI e RFS correlacionaram-se de forma estatisticamente significativa com o grau de refluxo ácido (teste de Spearman, $p < 0,05$), mas não com o tipo de refluxo (ácido/não-ácido, teste de Spearman, $p > 0,05$). Não se verificaram relações estatisticamente significativas entre os resultados do VHI-10 e da pHmetria orofaríngea. A correlação dos eventos ácidos com os eventos de sintomas correlacionou-se de forma estatisticamente significativa com a resposta a IBP ($p < 0,01$), bem como a positividade do Ryan Score ($p < 0,01$). Após 3 meses de IBP, os doentes repetiram

as escalas RSI e VHI-10, bem como nasofibrolaringoscopia com classificação RFS. Nesta segunda classificação, a média do RSI foi de 16,44 pontos (diferença de 4,82 pontos face à média inicial), VHI-10 8,29 pontos (diferença de 0,64 pontos face à inicial) e RFS 9,08 pontos (diferença de 0,65 pontos face à inicial). A melhoria do RSI foi inferior a 5 pontos em 50% dos doentes. Não se verificou relação estatisticamente significativa entre a resposta à terapêutica e a melhoria do VHI-10 e RFS. Sabe-se que os achados laringoscópicos demoram mais tempo a desaparecer em comparação com os sintomas, o que pode justificar a baixa melhoria do RFS^{15,16}. A resposta a IBP relacionou-se de forma estatisticamente significativa com a existência de correlação entre sintomas e eventos de refluxo-ácido

Figura 6
Classificação do Refluxo segundo pHmetria orofaríngea

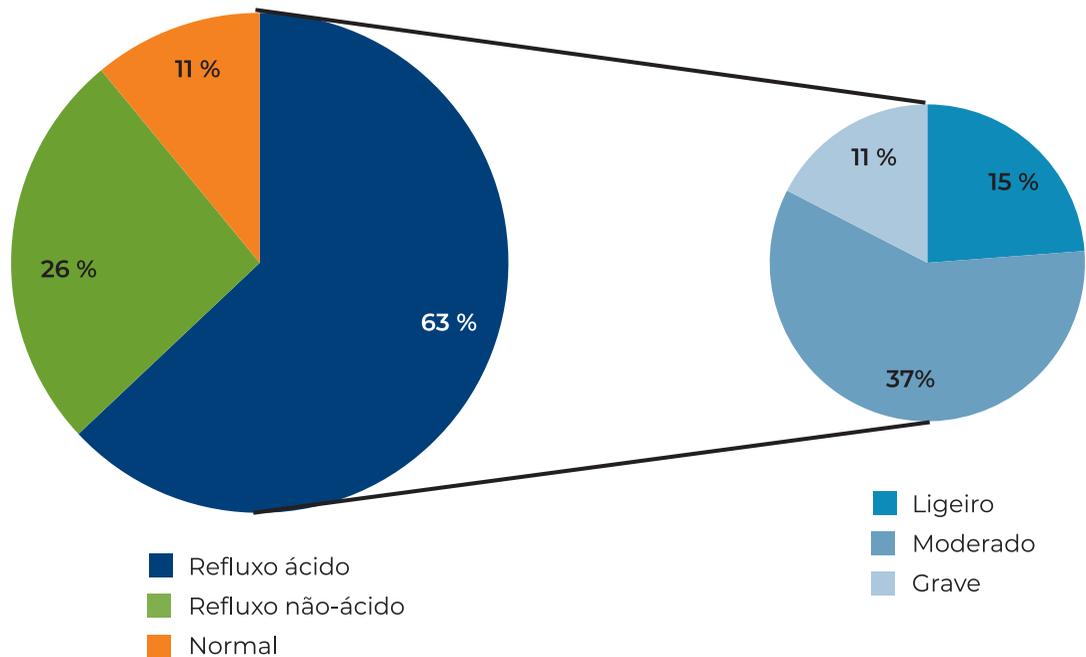
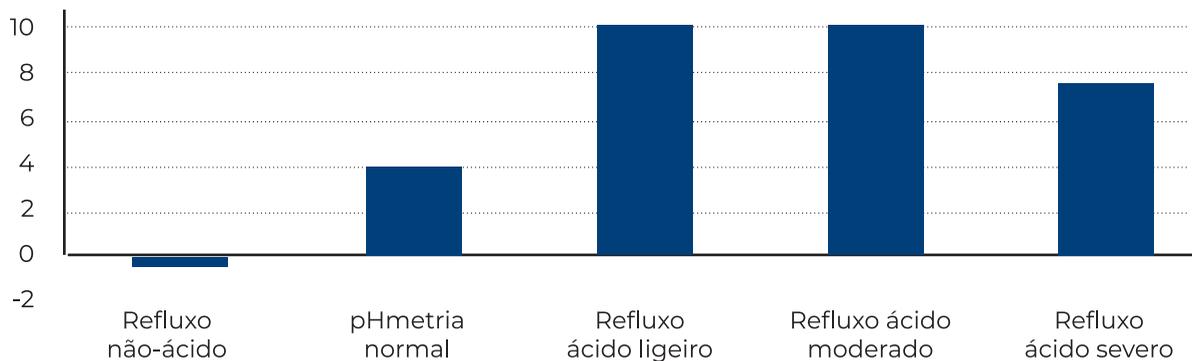


Figura 7
Melhoria do valor médio do RSI de acordo com o Tipo e Grau de Refluxo na pHmetria orofaríngea



na pHmetria (teste de Spearman $p < 0,01$), o número de eventos com $pH < 6,0$ (teste de Spearman $p < 0,01$), o tempo total de exposição a ácido (teste de Spearman $p < 0,05$) e o número de eventos com $pH < 6,5$ (teste de Spearman $p < 0,05$). Nos doentes com resposta a IBP, a média de melhoria do RSI foi 13,7 pontos. A melhoria do RSI de acordo com a classificação do refluxo após a realização de pHmetria encontra-se esquematizada na Figura 7, onde se pode ver que os doentes com maior resposta terapêutica após 3 meses foram os doentes com refluxo ácido ligeiro a moderado.

Os doentes com refluxo ácido severo podem ter obtido resultados inferiores ao expectável por necessitarem de mais tempo para sentirem diferença significativa ou eventualmente por existir necessidade de introdução de terapêutica adjuvante. Nenhum dos doentes com resultado normal ou de refluxo não-ácido apresentou melhoria significativa das suas queixas após 3 meses de terapêutica. Por outro lado, apenas dois doentes com refluxo ácido não obtiveram melhoria superior a 5 pontos na escala de RSI. Assim, pode inferir-se que a pHmetria permitiu prever resposta a

IBP em 26 dos 28 doentes (93%), sendo que a existência de correlação entre os sintomas e os eventos de refluxo e o número de eventos de refluxo com pH <6.0 parecem ser os principais preditores de resposta à terapêutica nos doentes com refluxo ácido.

Protocolo de abordagem diagnóstica e terapêutica no refluxo faringo-laríngeo

Na avaliação do doente com suspeita de RFL é importante excluir patologias confundidoras como alergia, laringite crónica por exposição a agentes tóxicos (tabagismo, agentes químicos ou poluentes, pólenes, exposição a quimio/radioterapia), massas ou outras lesões na faringolaringoscopia que possam mimetizar as queixas¹. Deve ser inquirida a ingestão hídrica diária (doentes com baixa ingestão hídrica apresentam compromisso da hidratação mucosa do trato aerodigestivo superior)^{1,15}. Para caracterização dos sintomas e monitorização da resposta à terapêutica sugere-se a aplicação da versão portuguesa dos questionários RSI e RSS-12, bem como o questionário VHI nos doentes cuja disфонia seja um sintoma significativo⁶⁻⁸. Destaca-se a importância de inquirir a existência concomitante de disfagia e, nos casos afirmativos, realizar avaliação formal da deglutição para caracterizar o risco de aspiração¹. As alterações ao exame objetivo mais associadas a RFL incluem hipertrofia da comissura posterior, eritema aritenóideu, orofaríngeo e do pilar anterior da orofaringe. Para classificar os achados clínicos, em 2001 Belafsky desenvolveu o RFS, que se foca apenas em achados laríngeos, com uma reproductibilidade inter-observador baixa. Lechien desenvolveu o *Reflux Sign Assessment (RSA)* - um instrumento com 16 itens que classifica achados laríngeos e extra-laríngeos associados a RFL (eritema do pilar anterior, da úvula ou dos pilares posteriores, língua esbranquiçada).

Em relação a meios complementares de diagnóstico, sugere-se a realização de pHmetria orofaríngea ou de MII-pH em doentes com sintomas de RFL moderados a severos,

sendo esta considerada uma abordagem custo-eficaz pois permite a adaptação terapêutica consoante as características do RFL (ácido/não-ácido/alcalino; diurno/posição em pé VS noturno/posição supina) e relação com as refeições (podendo desde logo acrescentar-se sucralfato/alginato antes das refeições)¹. Não se recomenda a realização de endoscopia digestiva alta (EDA) como método de diagnóstico de refluxo faringo-laríngeo, já que uma EDA normal não exclui RFL^{1,15}. A observação por gastroenterologia e eventual realização de EDA é recomendada nos doentes com sintomas crónicos e >50 anos (podem ter esofagite ou metaplasia de Barret sem sintomas)¹, antecedentes familiares de neoplasia maligna do trato gastrointestinal superior, sintomas severos, dor torácica não-cardíaca, hemorragia gastrointestinal hipersalivação ou perda de peso (para excluir lesão esofágica, dismotilidade, divertículo de Zenker ou outras patologias gastroesofágicas). A referência deve ainda ser realizada nos doentes refratários a tratamento ajustado com IBP ou alginato, após devida exclusão de outros diagnósticos ou comprovação diagnóstica através de pHmetria ou MII-pH^{15,17}. A deteção de pepsina salivar através do teste *Peptest®* pode ser útil em caso de dúvida nos resultados, intolerância ou indisponibilidade dos meios complementares de diagnóstico anteriormente referidos.

O tratamento do refluxo faringo-laríngeo passa por medidas de alteração de hábitos de estilo de vida e terapêutica médica complementar, existindo também medidas terapêuticas cirúrgicas que devem ser equacionadas em casos selecionados^{1,15,18}. Educação sobre a Doença - A comunicação ao doente sobre a patologia de refluxo permite aumentar a adesão terapêutica e assim a eficácia do tratamento. Um estudo realizado por Pisegna *et al* concluiu que aproximadamente 63% dos doentes não tomaram a medicação prescrita na ausência de educação sobre a doença¹⁹.

Medidas de Estilo de Vida - A obesidade é um fator de risco importante na fisiopatologia da doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) e

do RFL, já que o aumento da pressão intra-abdominal aumenta a pressão sobre o EEI, e aumenta o número de eventos de refluxo, pelo que a diminuição de peso está recomendada em todos os doentes com excesso de peso. A elevação da cabeceira da cama, evicção da posição supina no período pós-prandial, cessação tabágica, dieta rica em fibras e proteínas, bem como evicção de bebidas alcoólicas, açúcares rápidos e alimentos ácidos, gordurosos, picantes, refogados, chocolate e bebidas gaseificadas à noite^{15,17}. Recomenda-se ainda o consumo de fibras e ingestão hídrica adequada (superior a 1.5L/dia). Os níveis de stress/ansiedade aumentam a disfunção autonómica e promovem o relaxamento do EEI¹, pelo que este deve ser um fator a considerar na abordagem terapêutica. A dieta anti-refluxo deve ser recomendada a todos os doentes, sendo uma abordagem custo-efetiva nos doentes com sintomas ligeiros¹⁵.

A farmacoterapia no tratamento do refluxo faringo-laríngeo inclui IBP, bloqueadores de ácido competitivos com o potássio (P-CAB), antagonistas do recetor H₂ (H₂RA), alginato, fármacos pro-cinéticos e baclofeno como inibidor do relaxamento do esfíncter esofágico inferior (EEI)¹⁵. Os seus mecanismos e posologia recomendada encontram-se resumidos na Tabela 1. O tratamento com IBP é controverso¹⁵ pela sua elevada taxa de insucesso (30-40%) e pelo facto de haver estudos que não confirmam a sua superioridade face a placebo¹⁵, no entanto, continua a ser o tratamento de escolha pela sua elevada disponibilidade e baixo-custo. O tratamento crónico com IBP pode aumentar o risco de tumores gástricos e nefrite aguda, sendo importante estar alerta para as suas interações medicamentosas e efeitos adversos, principalmente nos doentes idosos²⁰. Salienta-se que os doentes idosos podem necessitar de maior tempo sob tratamento para haver alívio significativo da sua sintomatologia (6 meses VS 3 meses)²⁰. A baixa eficácia do IBP no tratamento do RFL pode dever-se ao diagnóstico impreciso (tratar refluxo não-ácido com IBP é ineficaz²¹, já que a acidez não é a causa da

sintomatologia e o IBP não diminui o número de eventos de refluxo *per se*), mas também pode estar relacionada com a farmacocinética do medicamento, que apresenta uma elevada variabilidade individual devido a polimorfismos genéticos no metabolismo do CYP2C19¹⁵. Os IBP apresentam um início lento de ação farmacológica, podendo exigir várias doses para obter uma supressão ótima de ácido e alívio dos sintomas; e, muitas vezes, não proporcionam uma supressão estável da secreção de ácido gástrico ao longo de 24 horas^{15,17}. A dose *standard* terapêutica é também controversa, com elevada variabilidade entre IBP duas vezes ao dia *versus* uma vez ao dia¹⁵. Se houver melhoria após o tratamento, é altamente recomendado reduzir a dose (lentamente, até mínima dose eficaz)¹⁷. Os bloqueadores de ácido competitivos com o potássio (P-CABs), como o vonoprazan, inibem a bomba de prótons H⁺K⁺-ATPase de forma reversível, competindo com os iões potássio e exibindo, desta forma, uma inibição quase completa da secreção de ácido gástrico a partir da primeira dose. A dose recomendada de vonoprazan é 20mg lid (independente das refeições), o que o torna mais fácil de usar que os IBP⁹. Este fármaco não está ainda disponível em Portugal. Os H₂RA foram os primeiros fármacos aplicados no tratamento da DRGE, sendo aplicados como tratamento de segunda-linha. Apresentam uma duração de ação mais curta (4-8 horas) e efeito supressor do ácido menos eficaz que os IBP. A adição de H₂RA à noite ao tratamento de base com IBP 2id pode aumentar o controlo ácido em doentes selecionados.

O alginato é uma substância naturalmente presente em algas que, quando em contacto com o líquido do estômago, dilata e forma uma barreira gelatinosa e esponjosa capaz de diminuir os eventos de refluxo, independentemente do seu pH². Suspeita-se que o alginato possua atividade inibidora da pepsina¹⁵. Diversos estudos parecem apontar para uma eficácia do alginato sobreponível ao IBP, com destaque para a sua aplicabilidade no tratamento do RFL não-ácido e misto²². A

posologia de alginato recomendada é de 10-20mL após as refeições e/ou ao deitar. Não apresenta efeitos adversos conhecidos.

A utilização de procinéticos como o mosaprida, bromoprida, cisaprida, domperidona e metoclopramida podem promover o esvaziamento gástrico e aumentar a pressão basal do EEI. A posologia recomendada é de 1 comprimido 3 vezes ao dia (antes das refeições). O baclofeno inibe o relaxamento do EEI e pode prevenir a ocorrência e duração tanto de eventos ácidos como não-ácidos. No entanto, face à baixa evidência científica disponível e possíveis efeitos secundários ao nível do sistema nervoso central, não é ainda recomendada a sua utilização rotineira no tratamento do RFL¹⁵. Pode ter um papel na doença refratária, que se define por persistência de sintomas após terapêutica médica otimizada (incluindo IBP 2id durante pelo menos 8 semanas) e evidência objetiva de refluxo em MII-pH ou pHmetria²³.

A associação entre ácido hialurónico e sulfato de condroitina dispersos em poloxâmico 407 forma um complexo macromolecular com o

intuito de proteger a mucosa das agressões ácidas, bem como promover a cicatrização e regeneração mucosa (efeito anti-inflamatório do sulfato de condroitina e regeneradora do ácido hialurónico)²⁴, sendo sugerida como tratamento adjuvante a IBP ou tratamento único em doentes refratários a IBP. Não foram encontrados estudos relativos à eficácia desta associação no tratamento específico do RFL. Palmieri *et al* reportou melhoria significativa numa escala de sintomas de refluxo gastroesofágico, sem no entanto ter sido aplicada qualquer medida objetiva para caracterização do refluxo²⁵. Simone *et al* desenvolveu um estudo experimental em suínos que aponta uma redução da permeabilidade da mucosa esofágica ao ácido após contacto com o fármaco, com potencial efeito protetor da mucosa das lesões estruturais observadas²⁴.

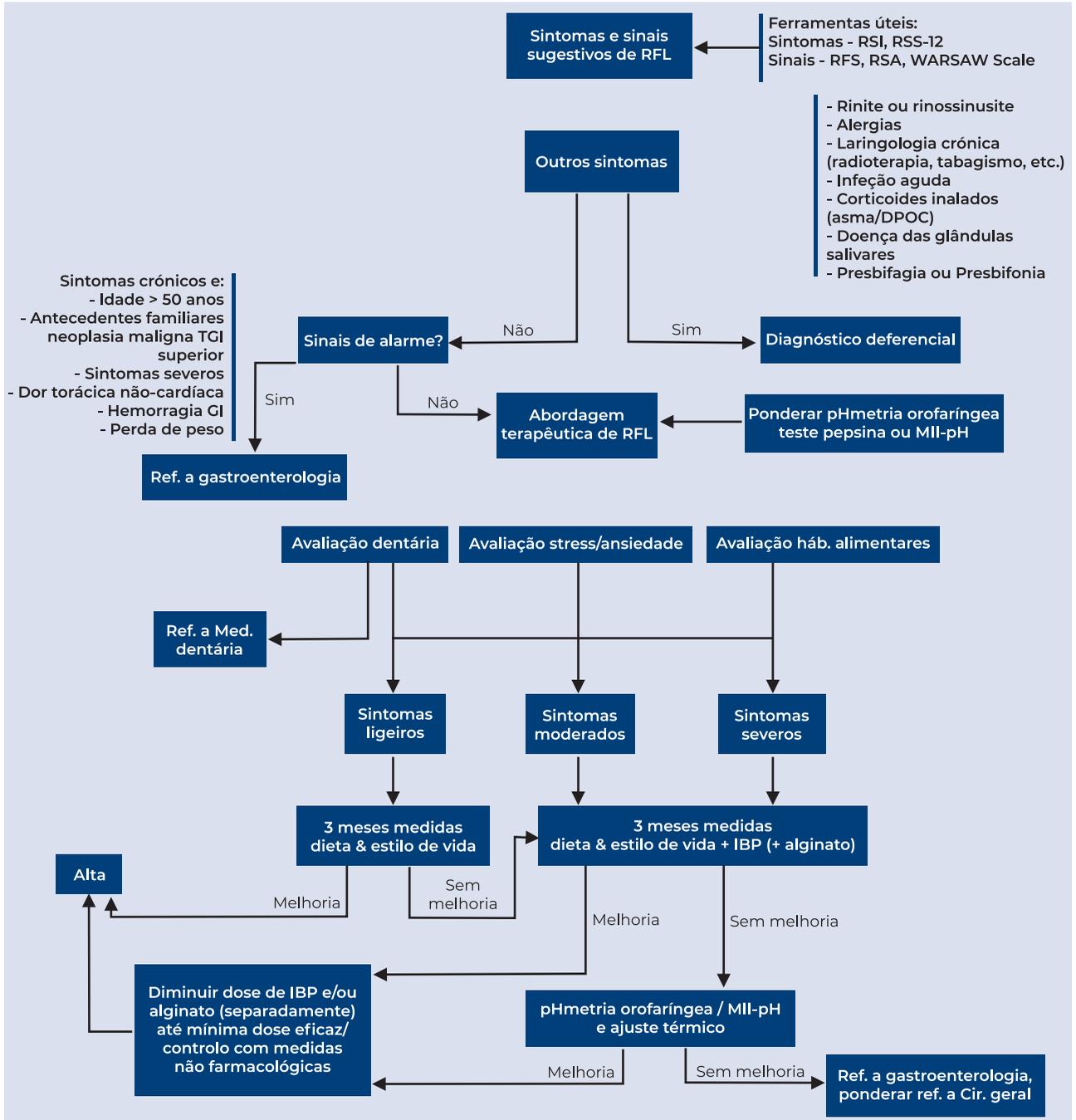
Terapia da Fala e Técnicas de Reabilitação

O diafragma apresenta um papel importante no refluxo e pode ser treinado com manobras e exercícios respiratórios para otimizar o tratamento do refluxo. As terapêuticas de

Tabela 1
Opções farmacoterapêuticas para LFR (Adaptado de Lechien 2023¹⁵)

Classe de fármacos	Mecanismo	Dose/frequência
IBP	Forma ligação covalente com a H ⁺ K ⁺ -ATPase, inativando a bomba de prótons	Dose standard, 1-2 vezes por dia durante 8-12 semanas
P-CAB	Inibição da H ⁺ K ⁺ -ATPase por ligação competitiva não-covalente	Vonoprazan 20mg 1id durante 8-12 semanas
H2RA	Inibição seletiva do recetor H2 na membrana epitelial das células gástricas	Regimes de dose variáveis
Alginato	Formação de barreira gelatinosa viscosa que impede ou reduz o refluxo de conteúdo para a mucosa esofágica (efeito mecânico)	Gaviscon® 1-2 saquetas/comprimidos após as refeições e/ou ao deitar
Fármacos procinéticos	Promoção do esvaziamento gástrico, aumento da pressão estática do EEI	Bromoprida (Digesan®)/ Domperidona/ metoclopramida 3id antes das refeições
Baclofeno	Inibidor transitório do relaxamento do EEI e Prevenção de eventos gástricos ácidos e não-ácidos	Não recomendado para RFL
Ácido hialurónico +sulfato de condroitina	Efeito tópico mecânico protetor da mucosa	Não estudado para RFL, considerar em doentes com DRGE refratários a tratamento. Uma saqueta após refeições e antes de deitar

Figura 8
Abordagem Diagnóstica e Terapêutica no Refluxo-Faríngeo-laríngeo



reabilitação laríngea aplicadas a doentes com tosse crónica associada a DRGE mostraram melhoria significativa, com confirmação de aumento da pressão no EEI medida através de manometria após 8 semanas de tratamento¹⁷. Por haver pouca evidência da sua eficácia em doentes com RFL, recomenda-se considerar terapia da fala, principalmente em doentes com doença refratária a terapêutica, tosse

exuberante, disfonia ou disfagia significativa¹⁷. Compressão Externa do EES – Os dispositivos de compressão externa do Esfíncter Esofágico Superior (EES) permitem aumentar em 20-30 mmHg a pressão esofágica intra-luminal ao aplicar pressão na cartilagem cricoideia e assim reforçar o EES. Alguns estudos apontam para que a terapêutica combinada de IBP + Compressão EES tenha melhor resultado

sintomático comparativamente à terapêutica com IBP¹⁵. Este dispositivo é destinado a uso durante o sono, sendo um método não invasivo, geralmente bem tolerado e que pode ser uma boa estratégia nos doentes com refluxo noturno significativo¹⁵.

Tratamento Cirúrgico

A cirurgia anti-refluxo pode ser considerada em doentes sem resposta a IBP, sendo a fundoaplicatura laparoscópica (LARS) o procedimento cirúrgico mais recomendado. A LARS é uma opção terapêutica bem estabelecida e com elevada eficácia no tratamento da DRGE, sendo ainda pouco estudada no tratamento do RFL, mas mostrou ser um método eficaz e seguro nos doentes com boa resposta a IBP ou com evidência objetiva de DRGE¹⁷. A Sociedade Americana de Cirurgias Gastrointestinais e Endoscópicas (SAGES) recomenda cirurgia anti-refluxo a doentes que 1) não tolerem/adiram a medicação; 2) tenham manifestações extra-esofágicas significativas como disfagia, asma ou tosse; 3) tenham estrutura péptica *GERD-like*¹⁸.

Em suma, a terapêutica empírica deverá incluir alterações de estilo de vida, IBP e alginato para garantir a eficácia em todos os tipos de RFL^{1,15}. Nos doentes refratários a terapêutica, podem ser consideradas medidas farmacológicas adjuvantes (após confirmação diagnóstica e ajuste terapêutico às características do refluxo através de pHmetria ou MII-pH). Em doentes selecionados pode ser considerada terapêutica com compressão externa ou tratamento cirúrgico. A abordagem diagnóstica e terapêutica nos doentes com refluxo faringo-laríngeo encontra-se esquematizada na Figura 8.

Conclusões

Os sintomas e sinais clínicos são sensíveis para o diagnóstico de RFL (90%) e correlacionam-se com o grau de refluxo ácido, mas não permitem distinguir entre refluxo ácido e não-ácido. Apesar do refluxo ácido ser o

mais frequente (63%), uma percentagem significativa de doentes apresentou refluxo não-ácido (26%), sendo esta distinção apenas possível com a realização de pHmetria. A pHmetria orofaríngea é um método pouco invasivo, bem tolerado e cujos resultados se correlacionam de forma estatisticamente significativa com a resposta a terapêutica com IBP (principalmente a correlação entre sintomas-eventos de refluxo ácido na pHmetria e com número de eventos com pH<6.0). A realização de pHmetria orofaríngea permite prever a resposta a IBP no RFL, bem como adequar o ajuste terapêutico nos doentes refratários à terapêutica.

Declarações de interesses/conflitos

A empresa Restech® forneceu, para efeitos do presente estudo, o equipamento necessário para a realização de 30 exames de pHmetria orofaríngea. Não houve qualquer interferência ou participação da empresa no desenho ou desenvolvimento do estudo. Os autores declaram não ter recebido qualquer financiamento para a realização do estudo ou outros conflitos de interesse.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

Referências Bibliográficas

1. Lechien JR, Saussez S, Muls V, Barillari MR, Chiesa-Estomba CM, Hans S. et al. Laryngopharyngeal reflux: a state-of-the-art algorithm management for primary care physicians. *J Clin Med*. 2020 Nov 10;9(11):3618. doi: 10.3390/jcm9113618.
2. Lechien JR, Bobin F, Muls V, Thill MP, Horoi M, Ostermann K. et al. Validity and reliability of the reflux symptom score. *Laryngoscope*. 2020 Mar;130(3):E98-E107. doi: 10.1002/lary.28017.
3. Włodarczyk E, Domeracka-Kolodziej A, Miaskiewicz B, Skarzynski H, Skarzynski PH. A simple qualitative scale for diagnosis of laryngopharyngeal reflux: high correlations with pH measurements and disease severity. The usefulness of the Warsaw Scale in LPR diagnostics compared to other diagnostic tools. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Dec;278(12):4883-4892. doi:10.1007/s00405-021-06989-x.
4. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI). *J Voice*. 2002 Jun;16(2):274-7. doi: 10.1016/s0892-1997(02)00097-8.
5. Włodarczyk E, Miaskiewicz B, Raj-Koziak D, Szkiełkowska A, Skarzyński PH, Skarzyński H. The application of 24-hour pharyngeal pH-monitoring and Reflux Finding Score and Reflux Symptom Index questionnaires in the diagnostics of laryngopharyngeal reflux. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(4):274-282. doi: 10.5114/pg.2019.90253.
6. Guimarães I, Batista AP, Quintal A, Bom R, Romeiro C, Saraiva M. et al. The reflux symptom score-12: cross-cultural adaptation and validation for european portuguese speakers with laryngopharyngeal reflux. *J Voice*. 2023 Jul 29;S0892-1997(23)00190-X. doi: 10.1016/j.jvoice.2023.06.016.
7. Guimarães I, Abberton E. An investigation of the Voice Handicap Index with Speakers of Portuguese: preliminary data. *J Voice*. 2004 Mar;18(1):71-82. doi: 10.1016/j.jvoice.2003.07.002.
8. Eckley CA, Tangerina R. Sensitivity, specificity, and reproducibility of the Brazilian Portuguese Version of the Reflux Symptom Index. *J Voice*. 2021 Jan;35(1):161.e15-161.e19. doi: 10.1016/j.jvoice.2019.08.012
9. Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, Bobin F, Mouawad F, Muls V. et al. Validity and reliability of the reflux sign assessment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020 Apr;129(4):313-325. doi: 10.1177/0003489419888947.
10. Becker V, Graf S, Schlag C, Schuster T, Feussner H, Schmid RM. et al. First agreement analysis and day-to-day comparison of pharyngeal pH monitoring with pH/impedance monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *J Gastrointest Surg*. 2012 Jun;16(6):1096-101. doi: 10.1007/s11605-012-1866-x.
11. Vailati C, Mazzoleni G, Bondi S, Bussi M, Testoni PA, Passaretti S. Oropharyngeal pH monitoring for laryngopharyngeal reflux: is it a reliable test before therapy? *J Voice*. 2013 Jan;27(1):84-9. doi: 10.1016/j.jvoice.2012.08.006.
12. Lechien JR, Chan WW, Akst LM, Hoppo T, Jobe BA, Chiesa-Estomba CM. et al. Normative ambulatory reflux monitoring metrics for laryngopharyngeal reflux: a systematic review of 720 healthy individuals. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 May;166(5):802-819. doi: 10.1177/01945998211029831.
13. Plocek A, Gębora-Kowalska B, Białek J, Fendler W, Toporowska-Kowalska E. Esophageal impedance-pH monitoring and pharyngeal pH monitoring in the diagnosis of extraesophageal reflux in children. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Mar 3;2019:6271910. doi: 10.1155/2019/6271910.
14. Calvo-Henríquez C, Ruano-Ravina A, Vaamonde P, Martínez-Capoccioni G, Martín-Martín C. Is pepsin a reliable marker of laryngopharyngeal reflux? A systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Sep;157(3):385-391. doi: 10.1177/0194599817709430
15. Lin Y, Peng S. Current treatment of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J*. 2023 Jun 9;1455613231180031. doi: 10.1177/01455613231180031.
16. Eubanks TR, Omelanczuk PE, Maronian N, Hillel A, Pope CE 2nd, Pellegrini CA. Pharyngeal pH monitoring in 222 patients with suspected laryngeal reflux. *Gastrointest Surg*. 2001 Mar-Apr;5(2):183-90; discussion 190-1. doi: 10.1016/s1091-255x(01)80032-9
17. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, Nacci A, Romeo SO, Bellini M. et al. Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Nov;4(6):287-301. doi: 10.1177/2040622313503485.
18. Slater BJ, Dirks RC, McKinley SK, Ansari MT, Kohn GP, Thosani N. et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surg Endosc*. 2021 Sep;35(9):4903-4917. doi: 10.1007/s00464-021-08625-5.
19. Pisegna JM, Yang S, Purcell A, Rubio A. A mixed-methods study of patient views on reflux symptoms and medication routines. *J Voice*. 2017 May;31(3):381.e15-381.e25. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.06.024.
20. Lechien JR. Treating and managing laryngopharyngeal reflux disease in the over 65s: evidence to date. *Clin Interv Aging*. 2022 Nov 15;17:1625-1633. doi: 10.2147/CIA.S371992
21. Eubanks TR, Omelanczuk P, Hillel A, Maronian N, Pope CE, Pellegrini CA. Pharyngeal pH measurements in patients with respiratory symptoms before and during proton pump inhibitor therapy. *Am J Surg*. 2001 May;181(5):466-70. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00597-9.
22. Pizzorni N, Ambrogi F, Eplite A, Rama S, Robotti C, Lechien J. et al. Magnesium alginate versus proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a non-inferiority randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 May;279(5):2533-2542. doi: 10.1007/s00405-021-07219-0
23. Karkos PD, Belafsky PC. Review article: nonsurgical treatment of non-acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(SUPPL. 1):66-70. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.4581.x
24. Di Simone MP, Baldi F, Vasina V, Scorrano F, Bacci ML, Ferrieri A et al. Barrier effect of Esoxx® on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:103-7. doi: 10.2147/CEG.S31404
25. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, Rottigni V, Fistetto G, Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Dec;17(24):3272-8.