

Doença do refluxo laringofaríngeo: Revisão

Artigo de Revisão

Artigo recebido em 12/03/07 e
aprovado em 15/05/07

Laryngopharyngeal reflux disease: review

Paulo Lazarini¹, Leonardo da Silva²

1) Otorrinolaringologista, Professor assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

2) Otorrinolaringologista, Cirurgião de Cabeça e Pescoço, Professor adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Instituição: Departamento de Otorrinolaringologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo - Brasil.

Endereço de Correspondência: Rua Dr. Cesário Mota jr 112. CEP 012210-0121 - São Paulo - Brasil E-mail: leosilva@uol.com.br

RESUMO

Introdução: Enquanto a DRGE há muito tem sido relacionada à doença esofágica, apenas recentemente o Refluxo laringofaríngeo (RLF) foi associado a afecções do trato aerodigestivo superior. Cerca de metade dos pacientes que apresentam sintomas do RFL, apresentam a DRGE. Dados de estudos clínicos sugerem que a exposição ácida do esôfago distal é mais acentuada nos pacientes com RFL. O RGE bem como a DRGE silenciosos, ou seja, sem os sinais e sintomas clássicos podem estar presentes em parcela significativa dos pacientes com RFL. Estes pacientes poderiam apresentar-se inicialmente ao Otorrinolaringologista com manifestações exclusivamente extraesofágicas da DRGE. **Objetivo:** Identificar as principais opiniões sobre a afecção existentes na literatura: **Resultados:** trabalhos se dedicaram a estudar as associações entre as duas entidades. Os resultados ainda carecem de evidências seguras. **Conclusões:** A comunidade médica necessita estar alerta para a possibilidade da associação da DRGE e das complicações do RLF

ABSTRACT

Introduction: While GERD has been related to the esophageal disease, just recently laryngopharyngeal reflux (LFR) has been associated to nosologic situations of the airways. Near half of the patients presenting symptoms of LFR present GERD. Data of clinical studies suggest that the acid exposition at the esophagus distal is more accentuated in the patients with LFR. GER as well as silent GERD, in other words, without the signs and classic symptoms can be present in a significant portion of patients with RFL. These patient could come initially exclusively to Otorrinolaryngologists with extra-esophageal manifestations of GERD. **Objective:** To identify the main opinions about the affection in the literature: **Results:** papers were devoted to study of the associations among the two entities. The results still lack sure evidences. **Conclusions:** The medical community needs to be alert for the possibility of the association of GERD and complications of LFR so that these patient can be recognized and treated efficiently

Descritores: Refluxo laringofaríngeo, revisão

Keywords: Laryngopharyngeal Reflux, review

INTRODUÇÃO

Por definição, refluxo gastroesofágico (RGE) é a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago. Quando essa passagem é excessiva há dano para mucosa esofágica surgindo assim a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). O refluxo que alcança regiões acima do esôfago, também chamado de refluxo extraesofágico, pode comprometer a laringe, faringe, seios paranasais e a orelha média e é definido como refluxo faringolaríngeo (RFL). Ao contrário da DRGE que se manifesta exclusivamente no esôfago, o RFL pode ter como alvo diferentes estruturas na cabeça e pescoço exigindo tratamento médico diferenciado para cada uma delas. Enquanto a DRGE há muito tempo tem sido relacionada à doença esofágica, apenas recentemente o RFL foi associado a afecções do trato aerodigestivo superior^{1,2}.

Admite-se que para que RFL seja caracterizado devam ocorrer pelo menos três eventos de refluxo do esôfago para a faringe com pH abaixo de 5,0, episódios estes associados a refluxo esofágico excluindo-se períodos de refeição³.

A prevalência da doença tem aumentado nos últimos anos. Milhões de pessoas sofrem as manifestações clínicas do RFL, que podem variar desde asma, apnéia do sono, otites, sinusites, faringites e laringites. Enquanto a DRGE há muito tem sido relacionada à doença esofágica, apenas recentemente o RFL foi associado a afecções do trato aerodigestivo superior¹.

Cerca de metade dos pacientes que apresentam sintomas do RFL, apresentam a DRGE. Dados de estudos clínicos sugerem que a exposição ácida do esôfago distal é mais acentuada nos pacientes com RFL³.

Como proteção contra o RFL podemos citar quatro barreiras anatômico/fisiológicas:

1. junção gastroesofágica
2. motilidade esofágica e clearance do ácido
3. esfíncter esofágico superior
4. resistência das mucosas da faringe e laringe

A patogênese da DRGE é multifatorial. Deve-se sempre ponderar entre a importância da presença e a intensidade dos fatores de agressão contra eficiência dos fatores de proteção das mucosas envolvidas na doença. Sabe-se que pacientes com DRGE geralmente, apresentam maior número de episódios de refluxo do que os indivíduos sem a doença. Isto ocorre provavelmente pelo maior número de episódios de relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior nesses indivíduos. Pacientes com DRGE podem ainda apresentar uma diminuição da frequência peristáltica do esôfago ou mesmo diminuição de força dessas contrações⁴.

As manifestações extraesofágicas da DRGE são desencadeadas por dois mecanismos diferentes⁵:

1. reflexo vagal entre esôfago e árvore traqueobrônquica: seria desencadeado pela presença fora dos limites normais de ácido no esôfago desencadeando, por exemplo, broncoespasmo.

2. contato do ácido com o trato aerodigestivo superior causando lesão direta nas mucosas.

Estudos recentes demonstraram que o tempo de exposição ao ácido e a pepsina são também fatores relevantes na patogênese da laringite associada à DRGE podendo, por exemplo, alterar a expressão gênica de fibroblastos da mucosa da região retrocricóidea⁶.

A presença de *Helicobacter pylori* (HP) poderia ser um fator coadjuvante na gênese da doença sendo que a positividade do HP e a agressividade da DRGE seriam maiores nos pacientes com quadro de RFL mais severo⁷.

Por outro lado, estudos sobre fatores de proteção das mucosas têm demonstrado falência em alguns desses mecanismos. Por exemplo, a saliva teria volume e pH menores em pacientes com RFL diminuindo desta forma o clearance do ácido ocasionalmente presente em faringe, laringe e esôfago⁸.

Tem se tornado cada vez mais claro que os mecanismos envolvidos na gênese do RFL são diferentes daqueles observados em pacientes com DRGE⁹.

O valor limite geralmente utilizado como referência de normalidade para a doença do refluxo é de pH 4 na faringe, embora saiba-se que a pepsina ainda está ativa no pH de 5. Um estudo com pHmetria de dois canais em 35 voluntários saudáveis, observou que 91% deles apresentaram episódios de RFL em número médio de 4 por indivíduo, sendo que 92% dos episódios ocorreram em posição ortostática e principalmente no período pós-prandial. Os episódios de RFL com pH 5 foram em média 5 vezes mais freqüentes do que os com pH 4. Entende-se dessa forma que episódios de RFL a pH de 5 estão presentes na maior parte dos indivíduos saudáveis, principalmente na posição ortostática e no período pós-prandial¹⁰.

O RGE bem como a DRGE silenciosos, ou seja, sem os sinais e sintomas clássicos podem estar presentes em parcela significativa dos pacientes com RFL. Estes pacientes poderiam apresentar-se inicialmente ao Otorrinolaringologista com manifestações exclusivamente extraesofágicas da DRGE. Em estudo clínico realizado através de Phmetria de dois canais de 24 horas, Koufman (1991) observou que apenas 43% dos sujeitos com RFL apresentavam sintomas gastrointestinais como pirose retroesternal e regurgitação. Os pacientes foram divididos de acordo com seus diagnósticos da doença ou sintomatologia inicial avaliando-se a ocorrência de RFL. Os resultados estão descritos na Tabela 1⁹.

Tabela 1

Diagnóstico	N	% Phmetria alterada
Carcinoma de laringe	31	71
Estenose de laringe e traquéia	33	78
Laringite ácida	61	60
Globus	27	58
Disfagia	25	45
Tosse crônica	30	52

Diferentes manifestações clínicas na Laringe (Figuras 1-5)



Figura 1 – Espessamento de comissura posterior em paciente com laringite crônica



Figura 2 – Edema retrocricotireoideo



Figura 3 – Laringite hiperplásica crônica



Figura 4 – Granuloma de processo vocal



Figura 5 – Laringite edematosa de pregas vocais

Embora a esofagite esteja frequentemente associada à pirose retroesternal, muitos pacientes com RFL não apresentam este sintoma, pois têm refluxo diurno com clearance esofágico normal. Já os pacientes com DRGE apresentam episódios de refluxo predominantemente à noite (supino) com exposição da mucosa esofágica mais prolongada ao pH ácido e à pepsina desencadeando os sintomas clássicos da esofagite^{11,12}.

Disfonia, tosse crônica, globus faríngeo, sensação de corpo estranho na garganta, pigarro constante, gosto ruim na boca e laringoespasmos são sintomas frequentemente atribuídos ao refluxo extraesofágico¹³.

A DRGE é comum entre os pacientes com câncer de laringe. Porém, o real significado do refluxo na patogênese da neoplasia nunca ficou clara devido à falta de critérios metodológicos adequados em estudos prévios. Todavia, estudos recentes controlados concluíram que o tabagismo e a DRGE podem ser considerados fatores de risco independentes para a carcinogênese laríngea¹⁴.

Alguns achados sugerem que os sintomas laríngeos não se relacionam diretamente com pHmetria de dois canais positiva. Sabe-se que há alta incidência de RFL em pacientes com DRGE, porém isso tem pouco significado na sintomatologia laríngea³.

Alguns estudos têm sugerido relação entre a disфонia funcional (não-orgânicas) e o RFL. Karkos e colaboradores observaram episódios de RFL com duração e frequência maiores nos em pacientes com disфонia funcional quando comparados ao grupo controle¹⁵.

Os Otorrinolaringologistas frequentemente diagnosticam DRGE baseando-se nos sinais e sintomas laríngeos. Após o diagnóstico muitos pacientes são encaminhados ao Gastroenterologista que acabam por vezes constatando que o paciente não tem DRGE. Analisando via questionário 2000 médicos de acordo com perguntas preparadas pela Academia Americana de Otorrinolaringologia e pela Associação Gastroenterológica Americana observou-se que:

A) Os ORLs diagnosticam a doença baseados nos seguintes sintomas em ordem decrescente de importância: globus e pigarro, tosse e disфонia. Os sinais laríngeos mais valorizados são enantema e edema laríngeo para 70% dos entrevistados. 74% dos Otorrinolaringologistas baseiam-se mais nos sintomas do que nos achados laríngeos para o diagnóstico e iniciam a terapia com inibidor de bomba de próton uma vez ao dia por dois meses.

B) Os Gastroenterologistas dividem-se em dois grupos: metade deles faz uma investigação diagnóstica prévia com esofagogastroduodenoscopia seguida de Phmetria (principalmente distal) antes da terapêutica, enquanto que a outra metade referiram iniciar o tratamento empiricamente com bloqueador de bomba de próton duas vezes ao dia por três meses. O trabalho conclui que:

1) Globus faríngeo e pigarro foram considerados os sintomas mais importantes no diagnóstico da laringite relacionada ao RFL, enquanto o eritema laríngeo e o edema foram considerados os sinais mais úteis para o diagnóstico e tratamento desta afecção por parte dos Otorrinolaringologistas. Entretanto sabe-se que estes sinais e sintomas são pouco específicos como marcadores do RFL.

2) Muitos gastroenterologistas preconizam o teste terapêutico que sabidamente tem baixa sensibilidade para o sensibilidade na avaliação da laringite relacionada à DRGE.

3) Há uma dicotomia em relação à dose de tratamento, duração e percepção da resposta terapêutica entre as duas especialidades¹⁶.

Os achados do RFL à laringoscopia direta tem sido motivo de dúvidas e controvérsias há anos. Até há algum tempo considerava-se o edema e espessamento (paquidermia) da mucosa da região laríngea posterior como sinal fortemente sugestivo de RFL. Mais recentemente, estudos com seguimento prolongado dos pacientes com tais achados não tiveram êxito em associar a paquidermia, como fator isolado, à presença de RFL ativo¹⁷.

Os achados ao exame físico da laringite por RFL podem ser confundidos com os achados da laringite micótica por cândida¹⁸.

A estenose supraglótica é um quadro visto mais frequentemente em pacientes com alterações laringotraqueais congênitas, intubação orotraqueal prolongada ou trauma laríngeo. Há relatos na literatura, entretanto, de estenose supraglótica em pacientes sem os antecedentes mencionados, sendo a etiologia mais provável o RFL. A estenose supraglótica pode evoluir para insuficiência respiratória necessitando traqueostomia e correção cirúrgica¹⁹.

O laringoespasma em adultos tem sido relacionado ao RFL em até 80% dos casos. A maior parte dos pacientes tem boa resposta ao tratamento com inibidores de bomba de próton. Os casos refratários podem ser tratados com toxina botulínica²⁰.

Estudos com pacientes portadores da síndrome da apnéia/hipopnéia do sono (SAHOS), têm demonstrado estreita correlação entre a severidade do quadro de SAHOS o grau de laringite e alterações na sensibilidade laríngea, sugerindo que o RFL teria um impacto negativo sobre a SAHOS²¹.

Uma revisão sistemática recente não foi conclusiva a respeito do papel do RFL no desenvolvimento do câncer da laringe²².

A DRGE é comum em pacientes com câncer de laringe. Estudos controlados sugerem que o RFL é um fator de risco independente do tabagismo na gênese do câncer laríngeo¹⁴.

A DRGE é uma das causas mais freqüentes de tosse crônica nos países do Ocidente. Analisando pacientes com quadro de tosse há mais de 8 semanas e baseados na resposta aos inibidores de bomba de próton e Phmetria de 24 horas observaram que entre a população japonesa a tosse crônica tem relação menos freqüente com RFL do que nas populações do Oeste²³.

chronic cough in the Japanese population Cough. 2007 Jan 8;3:1.

Estima-se que a tosse possa estar relacionada ao RFL em até 41% dos adultos com tosse crônica. Entretanto, a chance da coexistência das duas afecções e alta uma vez que a tosse também induz episódios de refluxo²⁴.

O globus faríngeo é um distúrbio relativamente comum na população. A exata fisiopatologia não é conhecida, entretanto o RFL tem sido implicado em uma gama significativa dos

casos. A avaliação da pHmetria esofágica de 2 canais por 24 horas em 23 pacientes com globus faríngeo não observou alteração no exame de nenhum paciente²⁵.

Diferentes manifestações clínicas do refluxo na ORL

As manifestações extraesofágicas da DRGE têm sido atualmente mais frequentemente diagnosticadas pelos médicos. Entretanto, a associação direta entre essas complicações e a DRGE tem sido difícil de estabelecer. A maior parte dos pacientes com RFL não apresentam os sinais e sintomas clássicos da DRGE como pirose retroesternal e regurgitação que ajudariam a estabelecer um elo entre as duas entidades. Alguns autores até mesmo sugerem que as manifestações extraesofágicas e a DRGE são doenças independentes que poderiam ocorrer na mesma pessoa⁵.

As manifestações nasosinusais e as otológicas são as menos estudadas²⁶.

Estudos em modelo animal tiveram êxito ao relacionar a otite média com efusão ao refluxo gastroesofágico após o relaxamento do esfíncter esofágico inferior. A maior parte dos casos mostrou que o refluxo atingiu igualmente as duas orelhas²⁷.

DIAGNÓSTICO

Os testes diagnósticos empregados para avaliação do refluxo em geral são testes para esofagite. Observou-se em uma série de pacientes com disфонia que embora apenas 27% apresentassem esofagoscopia e biópsia de esôfago alterados, 77% deles apresentavam RFL documentado por pHmetria. A pHmetria de dois canais com a segunda sonda locada na hipofaringe tornou-se o método de escolha para o diagnóstico do RFL. Existem ainda problemas com relação ao teste. Um dos problemas associados é que ele detecta apenas os eventos de RFL ácidos, não levando em conta o refluxo alcalino. Além disso, nem sempre durante a monitoração o paciente apresenta os episódios de RFL ácidos que podem ser aleatórios em relação ao tempo ou associados a hábitos de vida que não estiveram presentes durante a monitoração²⁸.

Talvez um dos temas mais controversos em relação ao RFL esteja relacionado aos sinais laríngeos da afecção. Durante muito tempo procurou-se por sinais de inflamação na laringe posterior como hipertrofia e enantema da mucosa interarritenoidea, entretanto, admite-se que o edema seria o principal sinal da laringite por RFL. Alguns autores propõem que o apagamento dos ventrículos de Morgani por edema de pregas vestibulares e o edema infraglótico também conhecido como pseudosulco vocal são os sinais mais freqüentes da laringite ácida^{29,30}.

A pesquisa de pepsina na secreção faríngea tem sido pro-

posta como um dos meios de investigação do RFL e mostrou ser um método bastante sensível na detecção do RFL³¹.

Novas técnicas de diagnóstico como a impedância esofágica e a quantificação de proteínas como pepsina e anidrase carbônica na saliva podem tornar-se em algum tempo métodos essenciais para o diagnóstico do RFL²⁹.

Diagnóstico diferencial

A apresentação clínica do RFL é bastante variada e pode ser manifestado por uma gama de sinais e sintomas. Outras doenças que afetam a laringe também podem mostrar os mesmos sinais e sintomas, como, por exemplo, abuso vocal, alergia, asma, sinusite e tabagismo. A supervalorização de sinais e sintomas relacionados ao RFL pode ser responsável por excesso de diagnósticos. A phmetria de 24-horas com sonda-dupla é considerada o exame padrão ouro para a diagnosticar RFL, mas apresenta grandes limitações pela baixa especificidade e sensibilidade. A administração terapêutica em casos de RFL deveria estar baseada na severidade dos sintomas, resultados da laringoscopia e freqüência de episódios de refluxo na phmetria³².

Um dos problemas associados ao excesso de diagnósticos do RFL é que muitos médicos (otorrinolaringologistas, pneumologistas e clínicos) baseiam seu diagnóstico exclusivamente nos sintomas clínicos. Nem todos sintomas da faringe e da laringe são causados pelo RFL, entretanto, a afecção pode ser uma comorbidade²⁹.

TRATAMENTO

O tratamento da DRGE engloba medidas conservadoras como orientação dietética, terapia medicamentosa com pró-cinéticos, antagonistas H2 e IBP até medidas mais agressivas como o tratamento cirúrgico através da fundoplicatura²⁴.

Teste terapêutico com altas doses de bloqueadores de bomba de prótons é preconizado por muitos, sendo uma opção conservadora e muitas vezes efetiva quando aliada a mudanças comportamentais e nos hábitos alimentares. O tratamento cirúrgico (fundoplicatura) ficaria restrito para pacientes com regurgitação ou quando a medicação por longos períodos torna-se inconveniente⁵.

Estudos randomizados e controlados têm relatado melhora significativa nos sinais e sintomas laríngeos tanto em pacientes com sintomas digestivos como nos pacientes com manifestação exclusivamente extraesofágica da DRGE quando tratados com inibidores de bomba de prótons (IBP)³³.

A modificação nos hábitos de vida tem um papel relevante no tratamento de pacientes com RFL. A combinação do tratamento medicamentoso com as orientações dietéticas e posturais é muito mais efetiva do que o tratamento medicamentoso isolado nos pacientes com RFL³⁴.

Uma metanálise de estudos clínicos controlados rando-

mizados publicados entre 1966 e 2005 avaliando a eficácia de terapia clínica comparada ao placebo em pacientes com sintomas faríngeos ou laríngeos associados a DRGE. Concluiu que altas doses de IBP não é mais eficiente que placebo na melhora dos sintomas faringolaringeos associados a DRGE³⁵.

Metanálise de 10 estudos randomizados controlados que cumpriam critérios metodológicos pré-determinados e publicados até o ano de 2006 relacionando tosse crônica a DRGE, não foi capaz de identificar diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com IBP e placebo²⁴.

Metanálise de 8 estudos clínicos controlados e randomizados avaliando a eficácia de IBP em quadros de laringite crônica associado a DRGE conclui que a medicação poderia proporcionar uma modesta, porém pouco significativa, melhora clínica em relação ao placebo³⁶.

A terapia antirefluxo tem sido recomendada também em pacientes submetidos a cirurgia laríngea com o objetivo de evitar a formação de tecido de granulação ou sinéquias nas

áreas cruentas. Dessa forma, a terapêutica traria um favorecimento para a cicatrização da mucosa laríngea manipulada³⁷.

Não há até o momento estudos com boa qualidade metodológica que comprovem a eficácia do tratamento de quadros de disфонia com bloqueadores de bomba de prótons³⁸.

Segundo Celik et al, há a necessidade do uso de terapia agressiva de longo prazo com inibidores de bomba no tratamento do RLF. Os protocolos ainda necessitam ser melhor avaliados por estudos duplo-cego e controlados com placebo em estudos multicentricos para atingirmos um maior nível de certeza dos procedimentos³¹.

CONCLUSÃO

A comunidade médica necessita estar alerta para a possibilidade da associação da DRGE e das complicações do RLF para que estes pacientes possam ser reconhecidos e tratados eficientemente

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lipan MJ, Reidenberg JS, Laitman JT. Anatomy of reflux: a growing health problem affecting structures of the head and neck *Anat Rec B New Anat*. 2006 Nov;289(6):261-70
2. Jecker P, Orloff LA, Mann WJ. Extraesophageal reflux and upper aerodigestive tract diseases *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2005;67(4):185-91.
3. Byrne PJ, Power C, Lawlor P, Ravi N, Reynolds JV. Laryngopharyngeal reflux in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease *Dis Esophagus*. 2006;19(5):377-81
4. Orlando RC. *Am J Gastroenterol*. The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: the relationship between epithelial defense, dysmotility, and acid exposure 1997 Apr;92(4 Suppl):3S-5S; discussion 5S-7S.
5. Hogan WJ, Shaker R. *Dis Mon*. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux 2000 Mar;46(3):193-232
6. Ylitalo R, Thibeault SL. Relationship between time of exposure of laryngopharyngeal reflux and gene expression in laryngeal fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006 Oct;115(10):775-83.
7. Tezer MS, Kockar MC, Kockar O, Celik A. Laryngopharyngeal reflux finding scores correlate with gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* expression *Acta Otolaryngol*. 2006 Sep;126(9):958-61
8. Eckley CA, Costa HO. Comparative study of salivary pH and volume in adults with chronic laryngopharyngitis by gastroesophageal reflux disease before and after treatment *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2006 Jan-Feb;72(1):55-60
9. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury *Laryngoscope*. 1991 Apr;101(4 Pt 2 Suppl 53):1-78
10. Andersson O, Ylitalo R, Finizia C, Bove M, Magnus R. Pharyngeal reflux episodes at pH 5 in healthy volunteers *Scand J Gastroenterol*. 2006 Feb;41(2):138-43.
11. Koufman JA, Belafsky PC, Bach KK. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002;112:1606-9
12. Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001 Dec;110(12):1114-6
13. Monini S, Di Stadio A, Vestri A, Barbara M. Silent reflux: ex juvantibus criteria for diagnosis and treatment of laryngeal disorders *Acta Otolaryngol*. 2006 Aug;126(8):866-71
14. Vaezi MF, Qadeer MA, Lopez R, Colabianchi N. Laryngeal cancer and gastroesophageal reflux disease: a case-control study *Am J Med*. 2006 Sep;119(9):768-76
15. Karkos PD, Yates PD, Carding PN, Wilson JA. Is laryngopharyngeal reflux related to functional dysphonia? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007 Jan;116(1):24-9
16. Ahmed TF, Khandwala F, Abelson TI, Hicks DM, Richter JE, Milstein C, Vaezi MF. *Am J Gastroenterol*. Chronic laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians 2006 Mar;101(3):470-8
17. Hill RK, Simpson CB, Velazquez R, Larson N. Pachydermia is not diagnostic of active laryngopharyngeal reflux disease *Laryngoscope*. 2004 Sep;114(9):1557-61
18. Forrest LA, Weed H. Candida laryngitis appearing as leukoplakia and GERD *J Voice*. 1998 Mar;12(1):91-5
19. Krishna PD, Malone JP. Isolated adult supraglottic stenosis: surgical treatment and possible etiologies *Am J Otolaryngol*. 2006 Sep-Oct;27(5):355-7
20. Obholzer RJ, Nouraei SA, Ahmed J, Kadhim MR, Sandhu GS. An approach to the management of paroxysmal laryngospasm. *J Laryngol Otol*. 2007 Feb 26;:1-4
21. Payne RJ, Kost KM, Frenkiel S, Zeitouni AG, Sejean G, Sweet RC, Naor N, Hernandez L, Kimoff RJ. Laryngeal inflammation assessed using the reflux finding score in obstructive sleep apnea *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May;134(5):836-42
22. Wilson JA. What is the evidence that gastroesophageal reflux is involved in the etiology of laryngeal cancer? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Apr;13(2):97-100
23. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Chin K, Mishima M. Prevalence and clinical manifestations of gastro-oesophageal reflux-associated cough. *Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD004823
25. Chen CL, Tsai CC, Chou AS, Chiou JH. Utility of ambulatory pH monitoring and videofluoroscopy for the evaluation of patients with globus pharyngeus *Dysphagia*. 2007 Jan;22(1):16-9.
26. De Benedetto M, Monaco G, Marra F. Extra-laryngeal manifestations of gastro-oesophageal reflux *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006 Oct;26(5):256-9.
27. Sudhoff H, Bucker R, Groll C, Shagdarsuren S, Dazert S, Schreiber S. Tracing of gastric reflux into the middle ear in a mongolian gerbil model *Otol Neurotol*. 2007 Jan;28(1):124-8
28. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:12
29. Koufman JA, Halum SL, Postma GN. In Bailey, BJ & Johnson, JT in: *Head and Neck Surgery – Otolaryngology*. Fourth edition, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, USA *Controversies in Laryngology*. Cap 65 p:909, 2006
30. Monini S, Di Stadio A, Vestri A, Barbara M. Silent reflux: ex juvantibus criteria for diagnosis and treatment of laryngeal disorders *Acta Otolaryngol*. 2006 Aug;126(8):866-71
31. Celik M, Ercan I. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jun;14(3):150-5
32. Pontes P, Tiago R. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jun;14(3):138-42
33. Monini S, Di Stadio A, Vestri A, Barbara M. Silent reflux: ex juvantibus criteria for diagnosis and treatment of laryngeal disorders *Acta Otolaryngol*. 2006 Aug;126(8):866-71
34. Tsunoda K, Ishimoto S, Suzuki M, Hara M, Yamaguchi H, Sugimoto M, Takeuchi S, Nito T, Higo R, Saigusa H, Tsunoda A, Tayama N. An effective management regimen for laryngeal granuloma caused by gastro-oesophageal reflux: combination therapy with suggestions for lifestyle modifications *Acta Otolaryngol*. 2007 Jan;127(1):88-92
35. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakili N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Feb 15;25(4):385-92
36. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, Suurna M, Havas T, Howden CW, Vaezi MF. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials *Am J Gastroenterol*. 2006 Nov;101(11):2646-54.
37. Roh JL, Yoon YH. Effect of acid and pepsin on glottic wound healing: a simulated reflux model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Sep;132(9):995-1000
38. Hopkins C, Yousaf U, Pedersen M. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 1 Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley and Sons, Ltd Date of last Substantial Update: November 16, 2005