

## Estudo comparativo do pH e do volume salivar em indivíduos com laringofaringite crônica por doença do refluxo gastroesofágica antes e após o tratamento

Claudia Alessandra Eckley<sup>1</sup>, Henrique Olival Costa<sup>2</sup>

## Comparative study of salivary pH and volume in adults with chronic laryngopharyngitis by gastroesophageal reflux disease before and after treatment

Palavras-chave: DRGE, laringite crônica, saliva, pH, volume.  
Key words: GERD, LPR, saliva, pH, volume.

### Resumo / Summary

**Introdução:** A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é a doença digestiva mais prevalente da atualidade e, recentemente, tem sido implicada em uma gama de alterações do seguimento laringofaríngeo (RLF). No entanto, pouco se sabe dos mecanismos fisiopatológicos destas manifestações supraesofágicas da DRGE. Os achados clínicos contraditórios e recentes pesquisas sugerem haver deficiências na capacidade de defesa deste seguimento. Uma das principais responsáveis pela homeostase da mucosa oral e do trato digestivo é a saliva com seu conteúdo orgânico e inorgânico. Tanto alterações do pH quanto do volume salivar já foram correlacionados com os sintomas e sinais sugestivos da DRGE e RLF. Estudo recente de nossa autoria demonstra diminuição estatisticamente significativa do pH salivar de indivíduos com RLF quando comparado a controles sem a doença. Outro estudo constatou correlação entre a redução do volume X pH da saliva em indivíduos com DRGE, estando esta redução diretamente relacionada aos níveis de pH esofágico constatados durante pH-metria esofágica de 24 horas. **Objetivos:** Avaliar como se comportam o pH e volume da saliva em um mesmo indivíduo com DRGE e RLF antes e após o tratamento clínico. **Material e Método:** Vinte e três pacientes com RLF tiveram o pH e volume da saliva total testados antes e após receberem tratamento com droga bloqueadora de bomba de prótons durante 12 semanas. **Resultados:** Houve uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre o pH da saliva antes e após o tratamento, estando este maior após o controle clínico da doença. O volume de saliva no paciente tratado foi significativamente maior do que no paciente pré-tratamento ( $p = 0,009$ ). **Discussão:** Os achados sugerem que o pH salivar é influenciado pela presença de refluxo gastroduodenal à região laringofaríngea. Caso estudos futuros com populações maiores realmente comprovem esta correlação, poderemos cogitar a possibilidade de usar a mensuração do pH salivar, que é feita de forma rápida e não invasiva, como um meio de diagnosticar e avaliar o comportamento e controle do Refluxo Laringofaríngeo.

**Introduction:** Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is the most prevalent digestive disease of the modern society and has been associated with abnormalities in the larynx and pharynx (LPR). Nonetheless, little is known about the mechanisms involved in this atypical form of the disease. Contradictory clinical data suggest a defense deficit at this segment. Saliva with its organic and inorganic components is responsible for the homeostasis of the oral mucosa and the digestive tract. Salivary pH and volume abnormalities have been linked to laryngopharyngeal symptoms of GERD and LPR. In a recent study we demonstrated significant salivary pH reduction in patients with LPR. Another study found correlation between reduced salivary pH and volume directly related to esophageal pH-metry results. **Aim:** To evaluate salivary pH and volume before and after clinical treatment of LPR. **Material and Method:** Twenty-three adults with LPR had total fasting saliva tested before and after a 12-week course of oral proton pump inhibitor. **Results:** A statistically significant difference was found in salivary pH before and after treatment with increase of pH values after control of the disease ( $p < 0.001$ ). Salivary volumes of treated patients were also significantly higher than in pre-treated patients ( $p = 0.009$ ). **Discussion:** These findings suggest that salivary pH and volume are influenced by the presence of gastroesophageal contents and that salivary pH monitoring can potentially become a cost-effective method for diagnosing and controlling LPR.

Trabalho premiado no IV Congresso Triológico de 2005

<sup>1</sup>Professora Doutora da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP - Prof. Assistente do Departamento de Otorrinolaringologia da ISCMSP

<sup>2</sup>Professor Doutor pela Faculdade de Medicina da USP - Prof. Adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia da ISCMSP  
Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo

Endereço para correspondência: Dra. Claudia A. Eckley Rua Joaquim Floriano 101 3º andar Itaim Bibi São Paulo SP

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 30 de agosto de 2005.

Artigo aceito em 13 de setembro de 2005.

## INTRODUÇÃO

O Refluxo Gastroesofágico (RGE) é caracterizado pelo movimento espontâneo do conteúdo gástrico do estômago para o esôfago. Este refluxo ocorre diariamente em todo ser humano cursando assintomático e sem lesões à mucosa esofágica, sendo, portanto, considerado fisiológico. No entanto, o RGE pode ser causador de grande morbidade quando passa a ser sintomático e causar lesões. Nestas circunstâncias é conhecido como Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), sendo causado por uma combinação entre o contato de fatores irritantes refluídos (principalmente o ácido clorídrico e a pepsina) com a mucosa e uma deficiência nos mecanismos de proteção desta mucosa. A Doença do Refluxo Gastroesofágico é considerada a doença gastrointestinal mais prevalente da atualidade. Sintomas associados ao refluxo são relatados por 3 a 6% dos indivíduos da população geral semanalmente<sup>1-9</sup>. Estudos multicêntricos com grandes populações têm mostrado como esta doença pode manifestar-se de forma silenciosa ou oligossintomática do ponto de vista digestivo<sup>7-9</sup>. Todavia, sua sintomatologia causa importante queda na qualidade de vida do indivíduo<sup>7</sup>. Acredita-se que esta grande prevalência da doença deve-se a uma confluência de fatores, desde maus hábitos alimentares e obesidade<sup>10,11</sup> até fatores genéticos<sup>9</sup>.

Nos últimos 12 anos, muitos pesquisadores e clínicos têm proposto uma associação entre a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e a laringite crônica, sendo esta forma clínica da doença chamada de Refluxo Laringofaríngeo (RLF)<sup>1-4,8,12-30</sup>. Os achados laríngeos nos casos de laringite por refluxo variam de acordo com a gravidade do caso, podendo ir desde a hiperemia e o edema leves do terço posterior da laringe até quadros dramáticos com úlceras de contato em processo vocal, tecidos cicatrícios exuberantes, alterações do revestimento laríngeo, estenose subglótica até degeneração neoplásica do epitélio<sup>14,31,32</sup>.

As estimativas quanto ao refluxo ácido causar laringite posterior variam muito, podendo chegar a até 80% dos casos, segundo alguns autores<sup>14,33</sup>. Esta relação causal tem sido alimentada pelo desenvolvimento tecnológico de aparelhos que são capazes de medir a acidez tanto no esôfago proximal quanto no esôfago distal e na faringe<sup>13,21,34-40</sup>, além das fibras ópticas, largamente usadas na prática clínica, que tornam a visualização da laringe bastante facilitada<sup>19,20</sup>. Ainda não se sabe, exatamente, quantos episódios de refluxo são necessários para produzir alterações inflamatórias e lesões na laringe. No entanto, estudos como os de Delahunty & Cherry em 1968<sup>41</sup> e Koufman em 1991<sup>14</sup> demonstraram que a aplicação de ácido clorídrico e pepsina à mucosa laríngea de cães causava granulomas de contato, no primeiro estudo, e estenose subglótica, no segundo, depois de algumas semanas. O papel das substâncias não-ácidas, tais como a bile e o suco pancreático,

na formação das lesões laríngeas, ainda é bastante controverso por não haver técnicas amplamente disponíveis para sua mensuração na prática clínica<sup>33,42</sup>. É interessante notar como um grande número de pacientes com refluxo laringofaríngeo (RLF), mesmo aqueles com os achados laríngeos mais dramáticos, não tem esofagite ou outros sinais da DRGE no tubo digestivo<sup>8,25,29</sup>. Certamente, os mecanismos de proteção das mucosas gástrica e esofágica exercem um papel decisivo na capacidade destes órgãos de suportar as agressões mecânicas e químicas a que são submetidos diariamente, sendo vários destes mecanismos mediados pela saliva<sup>31-32,45-48</sup>. A saliva contém diversas substâncias orgânicas e inorgânicas que contribuem para a proteção contra as agressões físicas e químicas e para a manutenção da integridade da mucosa, não só da cavidade oral como também do tubo digestivo<sup>43,45,46,48-52</sup>.

Partimos, então, das seguintes premissas:

- O reflexo esôfago-salivar causa aumento da produção (quantitativa e qualitativa) de saliva, com conseqüente aumento da presença desta no esôfago, quando ocorre qualquer estímulo mecânico neste órgão<sup>43</sup>, como no caso do refluxo laringofaríngeo. Assim sendo, ocorre uma maior disponibilização das substâncias inorgânicas e orgânicas da saliva no esôfago, além do próprio volume salivar que, juntamente, contribuem para uma diluição e neutralização do conteúdo refluído<sup>43,45,46,48</sup>.

- Estudos recentes em indivíduos com RLF demonstraram uma diminuição do pH salivar destes indivíduos quando comparados a indivíduos normais sem a doença<sup>25,31,53,54</sup>. Observou-se, também, que existe uma correlação positiva entre a presença de sintomas laringofaríngeos e uma diminuição tanto no volume quanto no pH da saliva em indivíduos com RLF<sup>53</sup>, sendo possível estabelecer uma correlação entre a presença de refluxo esofágico, medida através de pH-metria esofágica de 24 horas, e esta diminuição do volume e do pH salivar<sup>54</sup>.

- Estudos populacionais recentes mostram que mais de 30% da população geral apresenta sintomas ocasionais dispépticos e laringofaríngeos associados ao refluxo gastroesofágico e que em até 40% destes indivíduos o exame endoscópico da mucosa digestiva é normal<sup>8</sup>. Estes achados chamam a atenção para o comportamento silencioso da DRGE, mas também nos fazem inferir que possivelmente haja mais fatores envolvidos na fisiopatologia da DRGE do que simplesmente o refluxo do conteúdo gastroduodenal, seja ácido ou alcalino.

O RLF é reconhecido como fator de risco para o desenvolvimento de uma gama de alterações à mucosa laringofaríngea, sendo a mais grave destas a degeneração neoplásica<sup>14</sup>.

Apesar dos avanços na compreensão da DRGE e do RLF, ainda há muitas perguntas não respondidas, principalmente no que diz respeito à segunda entidade. Ainda não se sabe por que pacientes com o mesmo grau

de refluxo ácido proximal (à laringe e faringe) apresentam manifestações e achados clínicos de magnitudes tão distintas. Seria algum fator de proteção local da mucosa laríngea e faríngea que estaria deficiente ou simplesmente não existiria, tornando certos indivíduos tão sensíveis a este refluxo? O estudo de Eckley (2002)<sup>25</sup> sugere haver, de fato, uma deficiência na concentração salivar do fator de crescimento epidérmico (EGF), substância orgânica produzida pelas glândulas salivares, além de uma alteração significativa no pH salivar de indivíduos com laringite crônica por RLF quando comparados a indivíduos normais. No entanto, não sabemos se estas alterações salivares, quantitativas e qualitativas, são inatas ou se estas se desenvolvem no decorrer da vida. Também não sabemos se o tratamento e o controle da DRGE e do RLF propiciam equilíbrio destas alterações salivares.

O objetivo deste estudo é avaliar o pH e o volume salivar em indivíduos com RLF antes e após o tratamento e controle da doença a fim de tentar estabelecer se a deficiência previamente constatada é primária ou secundária.

## MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 19 indivíduos com diagnóstico clínico videolaringoscópico de RLF comprovado por uma pH-metria esofágica de dois canais de 24 horas positiva. Os participantes do estudo responderam a minucioso questionário sobre sua saúde geral e sintomas relacionados à DRGE, suas manifestações digestivas e otorrinolaringológicas. Todos os participantes do estudo foram examinados com nasofibroscópio flexível seguindo protocolo previamente estabelecido<sup>25</sup> e sendo feito logo no início da participação no protocolo (exame pré-tratamento) e após o término do tratamento clínico (exame pós-tratamento).

Os 19 participantes do estudo tiveram duas amostras de saliva total espontânea colhida de manhã após um período de jejum de 12 horas, uma pré-tratamento e outra pós-tratamento. Os pacientes foram orientados a não fazerem uso de pasta de dentes no dia da colheita do material, que foi feita pela técnica abaixo:

### Coleta da Saliva Espontânea Total

Após lavar a boca com água corrente para eliminar descamação epitelial e restos bacterianos, o paciente permaneceu em posição sentada, sendo orientado a não deglutir a saliva durante um período de 15 minutos. Esta saliva deveria escorrer pela boca (evitando-se escarrar para não trazer material da rinofaringe) para um funil de vidro, sendo este acoplado a um tubo de ensaio.

### Processamento da Saliva

A saliva total foi centrifugada por 10 minutos em temperatura ambiente em uma velocidade de 5000-7000 rotações por minuto (rpm) para sedimentação de bactérias,

células epiteliais, restos nucleares e outros detritos. O sobrenadante foi coletado com pipeta sendo transferido para outro tubo de Falcon graduado em ml para mensuração do volume e do pH. As amostras receberam identificação alfa-numérica.

### Mensuração do Volume da Saliva

Para a determinação do volume salivar foi usada a saliva sobrenadante, livre de espuma e debris. A mensuração foi feita através da própria graduação do tubo de ensaio de Falcon, sendo registrado seu volume em ml.

### Mensuração do pH da Saliva

O pH salivar (da saliva sobrenadante previamente processada pela técnica acima descrita) foi mensurado digitalmente através de sensor digital de pH (Denver Instrument Company, Modelo: Basic pH-meter; Arvada, CO, E.U.A.). Inicialmente procedendo-se à calibração do aparelho usando-se soluções tamponadoras com pH 4.0 e pH 7.0. A seguir, o ponteiro sensor do aparelho foi mergulhado no tubo de Falcon contendo a saliva durante 30 segundos, sendo feita a leitura automática do pH.

### Tratamento do RLF

O tratamento foi inicialmente clínico para todos os pacientes e padronizado, a saber:

Omeprazole 20mg via oral antes do café da manhã e 20mg via oral antes do jantar por 12 (doze) semanas.

Após este período os pacientes foram reavaliados do ponto de vista de sintomas clínicos e sinais laringoscópicos de RLF. Aqueles que apresentavam controle clínico dos sintomas e sinais laringoscópicos de laringite fizeram nova coleta de saliva 7 dias após a interrupção da medicação. Foram feitas comparações do volume e pH da saliva inicial e após o tratamento, bem como correlações com melhora da sintomatologia e dos achados inflamatórios laríngeos.

Os resultados foram tabelados e analisados estatisticamente.

### Critérios de Inclusão:

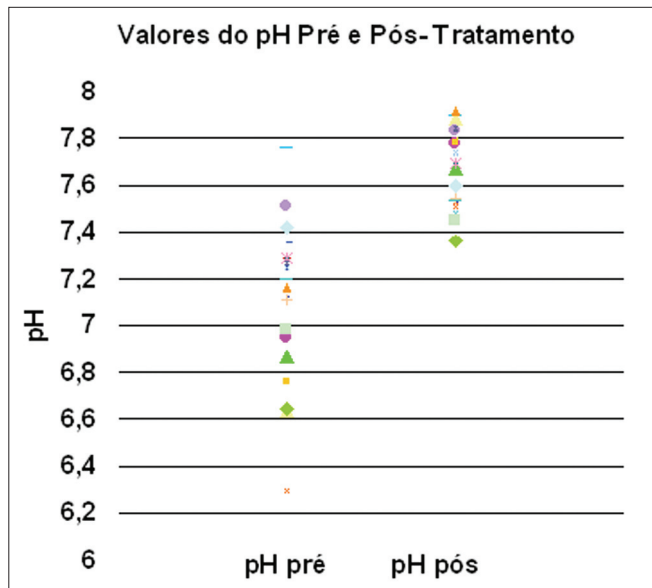
Somente foram incluídos na pesquisa os pacientes que tiveram diagnóstico videolaringoscópico de RLF corroborado por pH-metria esofágica de 24 horas de dois canais, consentindo em participar do estudo após esclarecimento sobre os objetivos, procedimentos utilizados e riscos envolvidos.

### Critérios de Exclusão:

Fatores de exclusão serão: tabagismo, etilismo, exposição a químicos inalatórios abrasivos, pois todos estes fatores causam processo inflamatório na mucosa respiratória, podendo mimetizar as alterações encontradas na DRGE. Além disso, também foram excluídos os pacientes que tiverem feito uso de drogas bloqueadoras da secreção



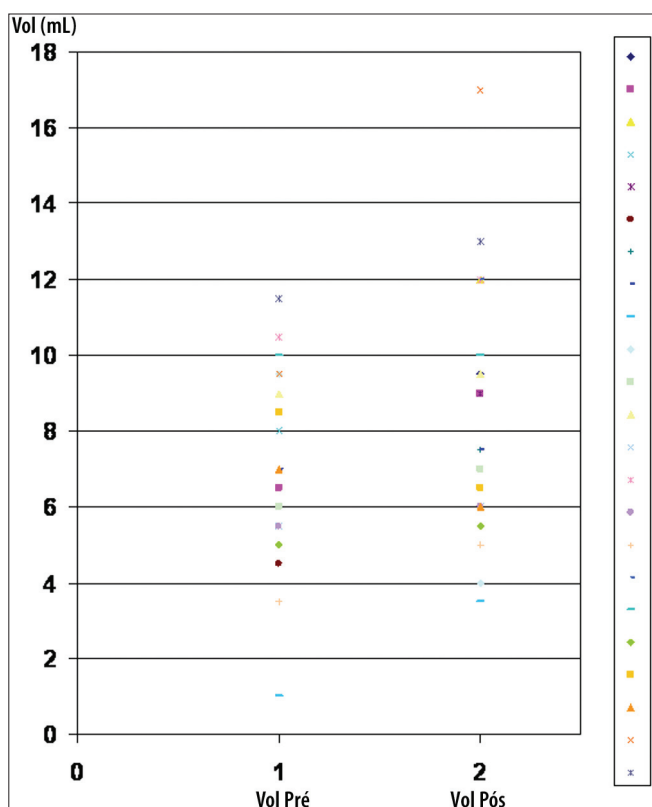
**Figura 1.** Tubo de ensaio de Falcon graduado contendo o sobrenadante de saliva. Demonstração do método de mensuração digital do pH salivar.



**Figura 2.** Valores do pH salivar pré e pós-tratamento e controle clínico do RLF.

**Tabela 1.** Dados clínicos, laringoscópicos e salivares dos participantes no estudo.

No. Paciente	Sexo	Idade	Grau RLF	PH pré	Vol. Pré (mL)	PH pós	Vol. Pós (mL)
1	F	56	MOD	7,29	9,5	7,68	9,5
2	F	60	MOD	6,98	6,5	7,79	9
3	M	46	MOD	6,87	9	7,67	12
4	F	47	MOD	6,95	8	7,48	12
5	M	24	MOD	7,25	8,5	7,88	9
6	F	19	MOD	6,95	4,5	7,78	7
7	F	41	MOD	7,29	6	7,69	7,5
8	M	43	MOD	7,12	7	7,52	7,5
9	F	36	MOD	7,76	1	7,89	3,5
10	F	50	MOD	7,42	9,5	7,6	4
11	F	21	MOD	6,98	6	7,45	7
12	F	44	MOD	6,64	9	7,88	9,5
13	F	56	MOD	7,25	5,5	7,74	6
14	F	47	MOD	7,29	10,5	7,69	12
15	F	50	MOD	7,51	5,5	7,83	6
16	F	48	MOD	7,11	3,5	7,54	5
17	F	48	MOD	7,35	10	7,63	12
18	M	46	MOD	7,2	10	7,53	10
19	M	48	MOD	6,65	5	7,36	5,5
20	F	47	MOD	6,76	8,5	7,78	6,5
21	F	72	MOD	7,16	7	7,92	6
22	F	56	MOD	6,3	9,5	7,51	17
23	F	41	MOD	7,27	11,5	7,84	13



**Figura 3.** Valores do volume salivar pré e pós-tratamento e controle clínico do RLF.



gástrica, pró-cinéticos, antiácidos ou antiinflamatórios hormonais e não-hormonais nos 7 (sete) dias precedendo a coleta salivar, devido à influência destas drogas na mucosa do aparelho digestivo e na secreção gástrica. Também foram excluídos pacientes com lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas da laringe e faringe (presentes ou previamente tratadas). Indivíduos com intolerância ao omeprazole foram excluídos, bem como aqueles pacientes que não apresentaram controle da doença após o período de tratamento estabelecido para este estudo.

## RESULTADOS

Um total de 19 pacientes preencheu os critérios de inclusão neste estudo, sendo 14 mulheres e 5 homens, com média de idade de 43,7 anos, variando de 19 a 56 anos. Todos tinham sinais videolaringoscópicos sugestivos de RLF em grau moderado<sup>31</sup>.

O pH salivar médio do grupo pré-tratamento foi 7,15 e o pós-tratamento foi 7,58, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). O volume salivar médio foi de 7,07ml pré- tratamento em comparação com 8,02ml pós-tratamento, não havendo diferença estatisticamente significativa entre as duas amostras, apesar de se observar uma tendência ao aumento do volume salivar após o tratamento (Tabela 1).

Não houve correlação estatística entre o pH ou volume salivares com sexo, idade ou intensidade de queixas, quer laringofaríngeas ou digestivas.

Quando comparamos os valores do pH salivar dos indivíduos com RLF com aquele de um grupo de indivíduos normais previamente estabelecido<sup>25</sup>, observamos que mesmo havendo um aumento significativo dos valores após o tratamento e controle da doença, o pH salivar manteve-se abaixo da média dos indivíduos normais ( $p = 0,04$ ).

Todos os pacientes toleraram bem o tratamento proposto sem apresentarem efeitos colaterais.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os poucos estudos existentes na literatura médica mundial fazem alusões a alterações qualitativas e quantitativas da saliva na DRGE<sup>45,46,48,55,56</sup> e no RLF<sup>31,32,54</sup>, mas não estabeleceram se estas alterações seriam congênitas ou adquiridas. Estes e outros estudos indicam que a mucosa laríngea é bastante sensível ao refluxo do conteúdo gastroduodenal, e sugerem que o RLF, mesmo que intermitente, pode causar graves lesões inflamatórias à laringe<sup>1,30</sup>. No entanto, até o presente momento não conseguimos estabelecer os fatores que influenciam a intensidade dos sintomas e dos achados laringoscópicos, bem como não conseguimos explicar a incongruência destes achados. Os estudos salivares nestes indivíduos têm mostrado novas perspectivas na compreensão da fisiopa-

tologia do RLF sugerindo haver deficiências quantitativas e qualitativas na saliva<sup>25,31,32,53,54</sup>.

Os resultados do atual estudo sugerem que o tratamento e controle clínico do RLF permitem uma diminuição da acidez salivar, ou melhor, uma alcalinização mais próxima do fisiológico, pois o pH da saliva de adultos normais gira em torno de 8 e dos indivíduos com RLF em torno de 7,0-7,5. Apesar do número pequeno de indivíduos neste estudo (que ainda está em andamento), acreditamos que exista uma deficiência salivar global, possivelmente primária, nos indivíduos com RLF, como já comprovamos em estudos anteriores do volume, pH e substâncias orgânicas como o fator de crescimento epidérmico.

O estudo do pH salivar oferece uma forma menos invasiva de avaliar a existência de acidez local, sendo rápido e de baixo custo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cianci R, Fedeli G, Cammarota G, Galli J, Agostino S, Di Girolamo S, Maurig M, Gasbarrini G. Is the alkaline reflux a risk factor for laryngeal lesions? *Am J Gastroenterol* 2000;95(9):2398 (CARTA).
2. Hanson DG & Jiang JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *Am J Med* 2000;108(4A):112S-19S.
3. García-Compéan D, Gonzalez GG, Mar DA, Trevino RM, Bosques F, Maldonado H. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with extraesophageal symptoms referred from otolaryngology, allergy, and cardiology practices: a prospective study. *Dig Dis* 2000;18:178-82.
4. Reulbach TR, Belafsky PC, Blalock D, Koufman JA, Postma GN. Occult Laryngeal Pathology in a Community-Based Cohort. *Otolaryngol. Head & Neck Surg* 2001;124(4):448-55.
5. Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LP, Henry M, Meneghelli UG, Quigley E. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):241-8.
6. Anelli W. Aspectos perceptivo-auditivos e acústicos da doença do refluxo gastroesofágico. São Paulo, 2002. (Tese – Mestrado – Escola Paulista de Medicina).
7. Kulig M, Leodolter A, Schulte E, Vieth M, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Malfertheiner P, Willich S. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. Abstracts of the Digestive Disease Week 2002;S1278:A-253.
8. Ronkainen JA, Aro P, Storskrubb T, Vieth M, Lind T, Graffner H, Talley NJ, Agréus L. Prevalence of esophagitis and endoscopy-negative reflux disease in a population. A report from the Kalixandra Study. Abstracts of the Digestive Disease Week 2002;S1357:A-269.
9. Mohammed I, Cherkas L, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. Abstracts of the Digestive Disease Week 2002;T1114:A-595.
10. Saeian K, Jean M, Kern M, Knox J, Shaker R. Relationship of body mass index and family clustering with symptoms of gastroesophageal reflux disease among obese individuals. Abstracts of the Digestive Disease Week 2002;S1354:A-268.
11. Nandurkar S, Cameron A, Fett S, Zinsmeister A, Locke III GR. Environmental causes of reflux: influence of lifestyle, diet and psychological factors. Abstracts of the Digestive Disease Week 2002;S1356:A-268.
12. Cherry J & Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 1968;78:1937-40.
13. Katz PO. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol* 1990;85(1):38-40.
14. 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 investiga-

- tion of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(Suppl):1-78.
15. Deveney CW, Benner K, Cohen J. Gastroesophageal reflux and laryngeal disease. *Arch Surg* 1993;128:1021-6.
  16. Fraser AG. Review article: gastro-oesophageal reflux and laryngeal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:265-72.
  17. Koufman JA, Cummins MM. The prevalence and spectrum of reflux in laryngology: a prospective study of 132 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. August 23, 1994. Available Internet <Jkoufman@bgs.edu and gpostma@bgs.edu. Center for Voice Disorders homepage> [Jan. 20, 2001].
  18. Costa HO, Eckley CA, Fernandes AMF, Destailleur D, Villela PH. Refluxo gastroesofágico: comparação entre os achados laringeos e digestivos. *Rev Port ORL* 1997;35(1):21-6.
  19. Shaw GY, Searl JP. Laryngeal Manifestations of Gastroesophageal Reflux before and after Treatment with Omeprazole. *S Med J* 1997;90(11):1115-22.
  20. Eckley CA, Marinho V, Ruiz WS, Costa HO. O uso da pH-metria esofágica de dois canais no diagnóstico da laringite crônica por refluxo gastroesofágico. *Rev Bras ORL* 1999;66(2):110-14.
  21. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal Ph Monitoring in Patients with Posterior Laryngitis. *Otolaryngol. Head & Neck Surg* 1999;120(5):672-7.
  22. Ulualp SO, Toohill RJ, Gu C, Shaker R. Loss of Secondary Esophageal Peristalsis is not a Contributory Pathogenetic Factor in Posterior Laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:152-7.
  23. Haggitt RC. Histopathology of reflux-induced esophageal and supraesophageal injuries. *Am J Med* 2000;108(4A):109S-115S.
  24. Hanson DG, Jiang JJ, Conley D, Kahrilas P. Role of esophageal pH recording in management of chronic laryngitis: an overview. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:4-9.
  25. Eckley CA. Estudo da concentração salivar do fator de crescimento epidérmico em indivíduos com laringite crônica por refluxo laringofaríngeo. São Paulo, 2002. (Tese – Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo).
  26. Ylitalo R, Lindstad P, Ramel S. Symptoms, laryngeal findings, and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophageopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001;111:1735-41.
  27. Waring JP, Lacayo L, Hunter J, Katz E, Suwak B. Chronic cough and hoarseness in patients with severe gastroesophageal reflux disease. diagnosis and response to therapy. *Dig Dis Sci* 1995;40(5):1093-7.
  28. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, Inadomi JM, Gavin M, McCarthy DM. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):979-83.
  29. Gavazzoni FB, De Ataíde AL, Herrero Junior F, Macedo Filho ED. Esofagite por refluxo e laringite por refluxo: estágios clínicos diferentes da mesma doença? *Rev Bras ORL* 2002;68(1):86-90.
  30. Gill GA, Arthur C, Hampson F, Dettmar P, Moorghen M, Pignatelli M. Characterization of acid and pepsin damaged laryngeal and oesophageal mucosa. *Abstracts of the Digestive Disease Week* 2002; T1115:A-595.
  31. Eckley CA, Costa HO. Estudo da concentração salivar do fator de crescimento epidérmico em indivíduos com laringite crônica por refluxo laringofaríngeo. *Rev Bras ORL* 2003;69(5):590-7.
  32. Eckley CA, Michelsohn N, Tadokoro CE, Rizzo LV, Costa HO. Salivary EGF concentration in adults with reflux laryngitis. *Otolaryngol. Head & Neck Surg* 2004;131(4):401-6.
  33. Nostrant TT. Gastroesophageal Reflux and Laryngitis: A Skeptic's View. *Am J Med* 2000;108(4A):149S-52S.
  34. Demeester TR, Johnson LF. The evaluation of objective measurements of gastroesophageal reflux and their contribution to patient management. *Surg Clin N Am* 1976;56(1):395-3.
  35. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DJ. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980;65:256-67.
  36. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988;29:1020-8.
  37. Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterol* 1991;101:11-49.
  38. Bumm R, Feussner H, Hölscher AH, Jörg K, Dittler HJ, Siewert JR. Interaction of gastroesophageal reflux and esophageal motility. Evaluation by ambulatory 24-hour manometry and pH-metry. *Dig Dis & Sci* 1992;37(8):1192-9.
  39. Fiorucci S, Santucci L, Chiacchiú S, Morelli A. Gastric acidity and gastroesophageal reflux patterns in patients with esophagitis. *Gastroenterol* 1992;103:855-61.
  40. Smit CF, Tan J, Mathus-Vliegen LM, Devriessse PP, Brandsen M, Grolman W, Schouwenburg PF. High incidence of gastropharyngeal and gastroesophageal reflux after total laryngectomy. *Head Neck*, 1998;20(7):619-22.
  41. Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968;78(11):1941-7.
  42. Adhami T, Goldblum J, Richter J, Vaezi M. Role of gastric and duodenal ingredients in laryngeal tissue injury: an experimental study in dogs. *Abstracts of the Digestive Disease Week* 2002;429:A-87.
  43. Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ, Soergel KH, Egide MS, Wood CM. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterol* 1982;83:69-74.
  44. Tobey NA. How Does the Esophageal Epithelium Maintain its Integrity? *Digestion* 1995;56(Suppl. 1):45-50.
  45. Sarosiek J, McCallum RW. What Role do Salivary Inorganic Components Play in Health and Disease of the Esophageal Mucosa? *Digestion* 1995a;56(Suppl. 1):24-31.
  46. Sarosiek J, McCallum RW. Do salivary Organic Components Play a Protective Role in Health and Disease of the Esophageal Mucosa? *Digestion* 1995b;56(Suppl. 1):32-7.
  47. Sarosiek J, Scheurich CJ, Marcinkiewicz M, McCallum RW. Enhancement of Salivary Esophagoprotection: Rationale for a Physiological Approach to Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol* 1996;110:675-81.
  48. Marcinkiewicz M, Han K, Zbroach T, Poplawski C, Gramley W, Goldin G, Sarosiek J. The Potential Role of the Esophageal Pre-Epithelial Barrier Components in the Maintenance of Integrity of the Esophageal Mucosa in Patients with Endoscopically Negative Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1652-60.
  49. Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol* 1972;220:529-45.
  50. Sonnenberg A, Steinkamp U, Weise A, Berges W, Weinbeck M, Rohner HG, Peter P. Salivary Secretion in Reflux Esophagitis. *Gastroenterol* 1982;83:889-95.
  51. Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ. Salivary response to esophageal acid in normal subjects and patients with reflux esophagitis. *Gastroenterol* 1987;93:1393-7.
  52. Namiot Z, Rourk RM, Piascik R, Hetzel DP, Sarosiek J, McCallum RW. Interrelationship between Esophageal Challenge with Mechanical and Chemical Stimuli and Salivary Protective Mechanisms. *Am J Gastroenterol* 1994;89(4):581-7.
  53. Costa HO, Mesquita Neto O, Eckley CA. Correlação do pH e volume salivares com sintomas laringofaríngeos. *Rev Bras ORL* 2004;70(1):24-9.
  54. Costa HO, Mesquita Neto O, Eckley CA. Is there a correlation between saliva pH and Volume and Reflux Laryngitis? *Dysphagia* 2005 (no prelo).
  55. Kongara KR, Soffer EE. Saliva and esophageal protection. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1446-52.
  56. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, Shlein RD, Goldberg HE, Biener A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991;90:701-6.