



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **O papel da Doença de Refluxo Gastroesofágico em patologias do foro da Otorrinolaringologia em Idade Pediátrica**

Carlos António Mendes da Silva Araújo

---

**MAIO'2020**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **O papel da Doença de Refluxo Gastroesofágico em patologias do foro da Otorrinolaringologia em Idade Pediátrica**

Carlos António Mendes da Silva Araújo

**Orientado por:**

Dr. António José Nicolau Marques Fernandes

---

**MAIO'2020**

## Resumo

O refluxo gastroesofágico designa a passagem intermitente e involuntária de conteúdo gástrico para o esófago. Caso este conteúdo alcance a laringe, a orofaringe ou a nasofaringe assume a designação de refluxo faringolaríngeo. Por sua vez, quando este refluxo leva ao desenvolvimento de manifestações clínicas e complicações com impacto na qualidade de vida estamos perante a Doença de Refluxo Gastroesofágico (DRGE). Em idade pediátrica, esta patologia tem uma prevalência que varia entre 1,8 e 22%, sendo esta maior em lactentes do que em crianças de idades mais avançadas. A DRGE pode levar ao desenvolvimento de patologias do foro otorrinolaringológico e respiratório - 25 a 80% das crianças com problemas respiratórios crónicos apresentam DRGE, e cerca de 10% dos pacientes que recorrem a uma consulta de Otorrinolaringologia (ORL) apresentam sintomas e achados compatíveis com esta patologia. Assim, nesta revisão são apresentados resultados e conclusões de vários trabalhos de investigação que procuram estabelecer a relação e os possíveis mecanismos através dos quais a DRGE leva ao desenvolvimento de patologias da área da ORL, na população pediátrica. Com base nestes estudos, conclui-se que tem impacto na fisiopatologia da Otite Média com Derrame, Rinossinusite Crónica, Tosse Crónica, Disfonia e Estenose Subglótica. No entanto, a realização de ensaios clínicos em Pediatria nem sempre é um processo fácil, tendo em contas as implicações éticas subjacentes e a difícil colaboração das crianças na realização de certos procedimentos. Assim, a maioria dos estudos realizados nesta faixa etária envolveram amostras populacionais relativamente reduzidas, alguns com uma heterogeneidade nas metodologias utilizadas, pelo que poderão ser necessários mais estudos de modo a tornar as hipóteses já admitidas mais robustas e de forma a expandir o conhecimento do papel da DRGE em patologias ORL.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Refluxo Gastroesofágico; Refluxo Faringolaríngeo; Idade Pediátrica; Otorrinolaringologia

## **Abstract**

Gastroesophageal reflux designates the intermittent and involuntary passage of gastric contents into the esophagus. If this content reaches the larynx, the oropharynx or nasopharynx it is called laryngopharyngeal reflux. In turn, when this reflux leads to the development of clinical manifestations and complications with an impact on quality of life, we are facing Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). In pediatric age, this disorder has a prevalence that varies between 1.8 and 22%, which is higher in infants than in older children. GERD can lead to the development of otorhinolaryngological and respiratory disorders - 25 to 80% of children with chronic respiratory problems have GERD, and about 10% of patients who visit an Otorhinolaryngology (ENT) consultation have symptoms and findings compatible with this disease. Thus, this review presents the results and conclusions of several research works that seek to establish the relationship and possible mechanisms through which GERD leads to the development of disorders in the ENT area, in pediatric age. Based on these studies, it is concluded that this disease has an impact on the pathophysiology of Otitis Media with Effusion, Chronic Rhinosinusitis, Chronic Cough, Dysphonia and Subglottic Stenosis. However, conducting clinical trials in Pediatrics is not always an easy process, considering the underlying ethical implications and the difficult collaboration of children in carrying out certain procedures. Thus, most of the studies carried out in this age group involved relatively small population samples, some with heterogeneity in the methodologies used, so further studies may be necessary in order to make the already accepted hypotheses more robust and in order to expand the knowledge of the role of GERD in ENT diseases.

**KEY WORDS:** Gastroesophageal Reflux Disease; Laryngopharyngeal reflux; Pediatric Age; Otorhinolaryngology

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa

## **Lista de Abreviaturas**

ARH<sub>2</sub> – Antagonista dos Recetores H<sub>2</sub> de Histamina

DRGE -Doença de Refluxo Gastroesofágico

EDA – Endoscopia Digestiva Alta

ESG -Estenose Subglótica

IBP's – Inibidores da Bomba de Protões

IIM-pH - Impedância Intraluminal Múltipla e pHmetria esofágica combinadas

mRNA – RNA mensageiro

OMD- Otite Média com Derrame

ORL - Otorrinolaringologia

PRR- Papilomatose Respiratória Recorrente

RFL – Refluxo faringolaríngeo

RSC – Rinossinusite Crónica

RTEEI - Relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior

# Índice

Resumo .....	3
Abstract.....	4
Lista de Abreviaturas .....	5
Introdução .....	7
Refluxo Gastroesofágico: Conceitos e Epidemiologia .....	7
Mecanismos Fisiopatológicos .....	8
Manifestações Clínicas.....	9
Diagnóstico .....	9
Tratamento .....	10
Otite Média com Derrame .....	12
O papel da Trompa de Eustáquio .....	13
O papel do gene Muc5b.....	13
O papel da Helicobacter pylori.....	14
O papel da Pepsina .....	14
Rinossinusite Crónica .....	15
Tosse Crónica .....	17
Disfonia.....	19
Nódulos das cordas vocais.....	19
Papilomatose Respiratória Recorrente.....	20
Estenose Subglótica .....	21
Conclusão.....	22
Agradecimentos .....	22
Bibliografia .....	23

## Introdução

### Refluxo Gastroesofágico: Conceitos e Epidemiologia

O refluxo gastroesofágico consiste na passagem involuntária de conteúdo gástrico para o interior do esófago, de forma intermitente.<sup>1</sup> Este refluxo pode ser classificado como ácido (pH <4), levemente ácido (pH 4-7) ou não-ácido (pH > 7).<sup>2</sup> Trata-se de uma condição fisiológica que ocorre habitualmente no período pós-prandial, não estando associada a manifestações clínicas.<sup>1</sup> A Doença de Refluxo Gastroesofágico (DRGE) desenvolve-se quando o refluxo origina sintomas e/ou complicações, podendo ter impacto na qualidade de vida<sup>3</sup>. Estima-se que a prevalência da DRGE em idade pediátrica seja entre 1,8% e 22%<sup>4</sup> sendo a sua prevalência maior em lactentes do que em crianças com idades mais avançadas.<sup>5</sup> Pensa-se que esta diferença se deve ao grau de imaturidade do esfíncter esofágico inferior e ao menor comprimento da porção abdominal do esófago, característicos dos lactentes. Por sua vez, o refluxo em crianças de idades mais avançadas ocorre maioritariamente durante o período noturno, devido a uma redução da deglutição. Assim, há uma menor neutralização da acidez do esófago pela saliva, que se sabe que apresenta propriedades alcalinas.<sup>6</sup>

O refluxo faringolaríngeo (RFL) é definido como a passagem de material gástrico para a laringe, orofaringe ou nasofaringe.<sup>4,7</sup> Apesar de habitualmente ser considerado como uma extensão da DRGE, encarado como uma variante extraesofágica<sup>8</sup>, alguns autores assumem que se trata de uma entidade patológica diferente, tendo em conta as diferenças na apresentação clínica e resposta ao tratamento.<sup>4,7</sup> A prevalência do RFL em idade pediátrica ainda não está totalmente estabelecida.<sup>5</sup>

Atualmente, sabe-se que a DRGE pode levar ao desenvolvimento de sintomas e patologias do foro respiratório e otorrinolaringológico, nomeadamente asma refratária, bronquite recorrente, nódulos da corda vocal, papilomatose respiratória recorrente, tosse crónica, estenose subglótica,<sup>4,6,7</sup> otite média<sup>9</sup> e rinossinusite crónica.<sup>8,10</sup> Cerca de 25 a 80% das crianças com problemas respiratórios crónicos apresentam DRGE, com melhoria da sintomatologia após o tratamento adequado do refluxo.<sup>11</sup> Para além disso, aproximadamente 10% dos pacientes que se dirigem a uma consulta de Otorrinolaringologia (ORL), apresentam sintomas e achados compatíveis com DRGE<sup>12</sup>.

## Mecanismos Fisiopatológicos

A etiologia da DRGE ainda não está totalmente esclarecida, mas admite-se ser uma doença multifatorial. Na população pediátrica, têm sido identificados vários fatores de risco para o desenvolvimento da DRGE, nomeadamente a prematuridade, crianças com problemas neurológicos, antecedentes de cirurgia de reparação da atresia do esófago, hérnia do hiato, asma e obesidade.<sup>4</sup>

O principal mecanismo do RGE é o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (RTEEI). Este relaxamento é independente da deglutição e tem uma duração relativamente maior, podendo ser despoletado, por exemplo, por certos alimentos ou por um aumento da pressão intra-abdominal devido a tosse, aumento do esforço respiratório e posturas de decúbito pós-prandiais, tipicamente observada nos lactentes.<sup>1</sup> O atraso no esvaziamento gástrico também tem sido associado ao RGE.<sup>1</sup>

Os principais constituintes do conteúdo refluído são o ácido gástrico, a pepsina e os sais biliares, sendo que se verificou que os dois primeiros são os componentes mais nocivos para a mucosa esofágica.<sup>1,4</sup>

Relativamente à etiologia e fisiopatologia do RFL, esta ainda não está totalmente compreendida.<sup>8</sup> Contudo, foram propostos mecanismos que procuram explicar as manifestações extra-esofágicas da DRGE. Por um lado, o mecanismo mais importante consiste no efeito direto do conteúdo gástrico nas mucosas, com consequente edema, hipersecreção de muco, discinesia ciliar e estimulação da secreção de mediadores inflamatórios, efeitos estes mediados principalmente pela pepsina - uma enzima proteolítica que resulta da conversão, em meio ácido, do pepsinogénio secretado pelas células principais do estômago.<sup>2,8,14</sup> Por outro lado, admite-se a existência do reflexo vagal esófago-brônquico, através do qual, a acidificação da porção distal do esófago induz sintomas laríngeos.<sup>8,14</sup>

## Manifestações Clínicas

Os sintomas clássicos da DRGE incluem azia/pirose, regurgitação e dispepsia.<sup>15</sup> Contudo, em idade pediátrica, nomeadamente em lactentes, as manifestações mais frequentes são a irritabilidade e o choro associados à ingestão de alimentos, distúrbios no sono, diminuição do apetite e atraso no desenvolvimento estatura-ponderal.<sup>1,12</sup> A síndrome de Sandifer é uma manifestação específica que também poderá estar presente, embora a sua ocorrência seja pouco frequente.<sup>1</sup> Esta consiste numa distonia com arqueamento da região dorsal e cervical, cujos mecanismos fisiopatológicos ainda não estão totalmente esclarecidos.<sup>1,16</sup> Contudo, pensa-se que esta seja secundária a um reflexo vagal, após exposição do esófago ao ácido gástrico.<sup>16</sup> Quando presente, este arqueamento dorsal associado a irritabilidade poderão ser um equivalente não verbal de azia nos lactentes.<sup>1</sup>

O refluxo faringolaríngeo está principalmente associado a uma série de manifestações extraesofágicas, nomeadamente *globus* faríngeo, disfonia, tosse crónica, odinofagia, rinorreia posterior, pneumonia recorrente e, mais raramente, a otite média com derrame e rinosinusite.<sup>4,7,17</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico da DRGE é essencialmente clínico, baseando-se na colheita de uma história clínica completa, com especial enfoque a eventuais sintomas gastrointestinais e respiratórios.<sup>7</sup> Caso haja a suspeita de complicações ou quando há uma falência na terapêutica empírica, deverão ser realizados exames completos.<sup>1</sup>

Os exames complementares de diagnóstico disponíveis são vários, nomeadamente a Monitorização do pH esofágico (pHmetria esofágica), a Impedância Intraluminal Múltipla e pHmetria esofágica combinadas (IIM-pH), a Manometria esofágica, a Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com biópsia esofágica, o estudo radiológico com contraste baritado<sup>1</sup> e a laringoscopia.<sup>8</sup>

A IIM-pH tem sido considerada o *gold-standard* para diagnóstico da DRGE.<sup>4</sup> Com este método, é possível detetar a passagem anterógrada (associada à deglutição) e retrógrada (RGE) de material ácido e não-ácido e classificar os episódios de RGE de acordo com seu conteúdo (líquido, gasoso ou misto), valor de pH e extensão proximal.<sup>1,18</sup>

Por sua vez, a laringoscopia tem sido indicada para detetar achados típicos das vias áreas superiores compatíveis com RFL - edema e eritema aritenóideu, hipertrofia das amígdalas linguais, edema e eritema glótico posterior, edema traqueal, edema e nódulos das cordas vocais e presença de estenose subglótica.<sup>4,8,15</sup> Numa revisão sistemática conduzida por *May et al*, crianças com edema e eritema glótico posterior têm 70% de probabilidade de apresentarem DRGE.<sup>15</sup> Este exame complementar também é importante para excluir patologias com sintomatologia semelhante ao RFL, nomeadamente a neoplasia da laringe em estadios precoces.<sup>8</sup>

O estudo radiológico com contraste baritado tem sido essencialmente utilizado em lactentes para detetar anomalias anatómicas esofágicas ou em situações em que a IIM-pH foi inconclusiva, apesar de haver grande suspeita de RFL.<sup>4</sup>

## **Tratamento**

O tratamento da DRGE tem por objetivo a recuperação da integridade da mucosa, promover um alívio sintomático, prevenir a recorrência e complicações e melhorar a qualidade de vida.<sup>6,19</sup> As medidas terapêuticas não-farmacológicas são a primeira linha de tratamento na existência de refluxo sem complicações.<sup>1</sup> Na grande maioria das situações, a modificação dos estilos de vida é suficiente e envolve um ajuste dietético e postural.<sup>1,7</sup>

Nos lactentes, deverão ser realizadas refeições mais frequentes e de menor volume, evitando refeições pouco tempo antes de ir dormir.<sup>5,7</sup> Para além disso, o uso de espessantes no leite pode reduzir os episódios de refluxo.<sup>6</sup>

As crianças de idades mais avançadas e os adolescentes também deverão fazer refeições em menor quantidade, evitando o consumo de alimentos que promovem o RTEEI e o agravamento dos sintomas - chocolate, citrinos, café, alimentos picantes e bebidas alcoólicas. Para além disso, caso se verifique, deverá ser promovida a cessação tabágica e a perda de peso.<sup>20</sup>

Relativamente às alterações posturais, estudos demonstraram que colocar a criança em decúbito lateral esquerdo durante o sono reduz significativamente a ocorrência de refluxo quando comparado com a posição de decúbito lateral direito.<sup>1,7</sup> Outra medida postural a adotar deverá ser a elevação da cabeceira da cama.<sup>6,7</sup>

Quando estas alterações no estilo de vida não são suficientes, a próxima medida a adotar serão as terapêuticas farmacológicas.<sup>7</sup> Na população pediátrica, a terapêutica empírica da DRGE é feita com Inibidores da Bomba de Protões (IBP's), em primeira linha, sendo antagonistas dos recetores H2 da histamina (ARH2) a opção terapêutica de segunda linha.<sup>6,7</sup> Atualmente, estão aprovados três IBP's para uso pediátrico - o Lanzoprazol, Esomeprazol e Omeprazol.<sup>20</sup>

O tratamento cirúrgico está reservado para situações de DRGE refratária à terapêutica médica, anomalias anatómicas (por exemplo, hérnia do hiato) e para eventos potencialmente fatais (aspiração, apneia).<sup>6-8</sup> A cirurgia mais utilizada é a funduplicatura de *Nissen*, onde se procura restaurar a integridade do esfíncter esofágico inferior, com uma taxa de controlo sintomático de 90% .<sup>6,7</sup>

Após esta contextualização, serão abordadas, de seguida, as principais patologias e sintomas do foro da ORL que apresentam relação com a DRGE e para as quais existe um maior número de estudos realizados em idade pediátrica – Otite Média com Derrame, Rinossinusite Crónica, Tosse Crónica, Disfonia e Estenose subglótica. Serão apresentados resultados e conclusões de vários trabalhos de investigação que procuram estabelecer a relação e os possíveis mecanismos envolvidos através dos quais a DRGE leva ao desenvolvimento destas patologias.

## Otite Média com Derrame

A Otite Média com Derrame (OMD) é definida como a presença de líquido no ouvido médio, sem perfuração da membrana timpânica. Esta é uma patologia bastante frequente em idade pediátrica e é uma das principais causas de perda auditiva adquirida nesta faixa etária.<sup>9,14,21,22</sup> Estima-se que, aproximadamente, 90% das crianças terão pelo menos um episódio de OMD<sup>23</sup>, a grande maioria com resolução espontânea ao fim de 3 meses. Contudo, 30 a 40% irão desenvolver OMD crónica com 5 a 10% dos episódios com uma duração igual ou superior a um ano, com consequente atraso no desenvolvimento da linguagem e na aprendizagem.<sup>24</sup>

Em termos da fisiopatologia, pensa-se que um dos mecanismos seja a ocorrência de metaplasia do epitélio do ouvido médio, com proliferação de glândulas mucosas e células caliciformes. Deste modo, verifica-se uma hipersecreção de muco, rico em mucina, incapaz de ser removido corretamente pelo sistema mucociliar, e que vai sendo acumulado no ouvido médio. Esta acumulação pode interferir com a capacidade auditiva do indivíduo, levando a uma perda de 15 a 50 dB no ouvido afetado.<sup>9,25</sup> A etiologia da OMD é multifatorial, incluindo infeções virais das vias áreas superiores, disfunção da Trompa de Eustáquio, imaturidade do sistema imunitário, alterações anatómicas e fisiológicas das vias respiratórias (como por exemplo, disfunção ciliar) e digestiva.<sup>22,25,26</sup>

O refluxo faringolaríngeo também tem sido considerado como um fator etiológico da OMD.<sup>14,21,22,27</sup> Estima-se que a prevalência da DRGE em crianças com Otite Média com Derrame seja de 48%.<sup>27</sup> O mecanismo exato do papel do RFL no desenvolvimento desta patologia não está totalmente esclarecido.<sup>26,27</sup> Contudo, atualmente existem alguns mecanismos que procuram explicar esta relação:

- 1- Disfunção da trompa de Eustáquio <sup>9,21-23</sup>
- 2- Estimulação da expressão do gene Muc5b no epitélio do ouvido médio<sup>26,28</sup>
- 3- Atividade proteolítica da pepsina<sup>26,27</sup>
- 4- Estimulação de uma resposta inflamatória no ouvido médio por intermédio de refluxo que contém *Helicobacter pylori*.<sup>26,27</sup>

## **O papel da Trompa de Eustáquio**

A trompa de Eustáquio é uma estrutura tubular que estabelece a comunicação entre o ouvido médio e a nasofaringe. Esta tem como funções a equalização da pressão e ventilação ao nível do ouvido médio, proteção da cavidade timpânica de secreções provenientes da nasofaringe e assume um papel importante na remoção de secreções mucosas do ouvido médio.<sup>24</sup>

Na faixa etária pediátrica, pensa-se que há possibilidade de ocorrer refluxo de conteúdo gástrico para o ouvido médio.<sup>21,22,26</sup> Este refluxo é possível devido à imaturidade funcional da trompa de Eustáquio<sup>21-23,26</sup> e devido ao facto desta ter um menor comprimento e ser mais horizontal comparativamente à idade adulta.<sup>23</sup> Para além disso, a posição de decúbito, muito característica dos lactentes, favorece a ocorrência desta passagem.<sup>22</sup>

A presença de conteúdo gástrico (nomeadamente ácido clorídrico e pepsina) no ouvido médio poderá desencadear uma resposta inflamatória que estimula a produção de derrame.<sup>9,23,26</sup> Aliado a este facto, estão as conclusões de alguns estudos realizados que demonstraram que a exposição da nasofaringe ao ácido clorídrico e à pepsina leva a um compromisso da função ventilatória e da *clearance* mucociliar da trompa de Eustáquio, potenciando o desenvolvimento de OMD.<sup>13,22</sup>

## **O papel do gene Muc5b**

Colocou-se a hipótese de que o refluxo de conteúdo gástrico ácido teria um efeito nefasto ao nível do epitélio da caixa timpânica.<sup>26</sup> Num estudo conduzido por *Block et al*, foram retiradas células epiteliais do ouvido médio de roedores e foram expostas a um meio com pH ácido. Com este estudo, foi possível retirar duas conclusões: Por um lado, um pH ácido no ouvido médio levaria a uma destruição das células epiteliais; por outro, uma diminuição do pH leva a um aumento da expressão do gene Muc5b ao nível destas células, com conseqüente aumento da produção e acumulação de mucina ao nível do ouvido médio, promovendo o desenvolvimento de OMD.<sup>28</sup>

## O papel da *Helicobacter pylori*

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa que coloniza o estômago e tem sido associada ao desenvolvimento de patologias do trato gastrointestinal, nomeadamente, gastrite, úlcera péptica, carcinoma gástrico e linfoma do MALT.<sup>29</sup> Estima-se que 50% da população esteja infetada com este microorganismo,<sup>22,26</sup> sendo que a infeção é maioritariamente adquirida na infância.<sup>22</sup>

Nos últimos anos, tem sido detetada a presença de *H. pylori* nos fluídos do ouvido médio e têm sido realizados vários estudos no sentido de se perceber a relação desta bactéria com a OMD.<sup>22,26,30</sup> Contudo, esta ainda não está totalmente estabelecida.<sup>30</sup>

Num estudo conduzido por *Kariya et al*, no qual foram introduzidas proteínas da bactéria *H. pylori* diretamente no ouvido médio de roedores, constatou-se que estas proteínas induziram uma *up-regulation* de citocinas inflamatórias (nomeadamente o fator inibidor da migração de macrófagos, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ), e estimulou a proliferação de células inflamatórias no epitélio do ouvido médio. Deste modo, estes resultados sugerem que a *H.pylori* desempenha um papel na inflamação do ouvido médio e consequentemente poderá levar ao desenvolvimento de OMD e a sua presença na cavidade timpânica será possível pela ocorrência de RFL.<sup>30</sup>

## O papel da Pepsina

O pepsinogénio é uma enzima que, perante um meio com um pH inferior a 4, é convertida na sua forma ativa, a pepsina. Esta, por sua vez, permanece ativa até um pH de 6,5. Quando este valor é ultrapassado, a pepsina é inativada mas mantém a capacidade de reativação caso se verifique uma queda do pH no meio onde se encontra.<sup>14,26</sup> Em situações normais, a pepsina não é habitualmente detetada no ouvido médio, tendo em conta que o pH desta região é alcalino. A sua presença na cavidade timpânica poderá ter como justificação mais plausível a ocorrência de refluxo de conteúdo gástrico, onde exerce a sua atividade proteolítica.<sup>23,25,26</sup>

*Tasker et al* investigaram o papel do refluxo gastroesofágico na fisiopatologia da OMD. Para tal, analisaram o derrame do ouvido médio de 65 crianças com OMD submetidas a miringotomia. Estas amostras foram analisadas com recurso ao método ELISA, utilizando um anticorpo anti-pepsina, onde 59 amostras (91%) foram positivas. Com base nestes resultados, foi colocada a hipótese de que a presença de

pepsina no líquido seroso se deve à ocorrência de microaspirações de conteúdo gástrico através da trompa de Eustáquio e este seria um dos mecanismos primordiais de uma série de eventos inflamatórios que levam ao desenvolvimento de otite média com derrame.<sup>9,13</sup>

Assim, a presença de pepsina/pepsinogénio no derrame proveniente de crianças com OMD, detetada através do método ELISA com recurso a anticorpos anti-pepsina, poderá constituir um marcador bioquímico para avaliação do refluxo faringolaríngeo em idade pediátrica.<sup>13,31</sup>

## **Rinossinusite**

A Rinossinusite Crónica (RSC) é definida como um processo inflamatório da mucosa nasal e dos seios perinasais, com uma duração superior a 12 semanas.<sup>29,32</sup> As manifestações mais frequentes incluem congestão nasal, rinorreia (anterior ou posterior), tosse crónica e dor facial.<sup>10,32</sup> Esta patologia é bastante comum em idade pediátrica, tendo múltiplas etiologias - infeções virais e bacterianas das vias aéreas superiores, DRGE, fibrose quística, imunodeficiências, disfunção do sistema mucociliar e alterações anatómicas nasais e perinasais.<sup>10</sup>

De facto, a DRGE tem sido implicada na fisiopatologia da RSC em idade pediátrica.<sup>29,33</sup> Na tentativa de se estabelecer esta relação, têm sido realizados alguns estudos. Um destes, realizado por *Phipps et al*, onde 30 crianças com diagnóstico de RSC foram submetidos a pHmetria de 24 horas, obteve os seguintes resultados: 63% destas crianças apresentavam refluxo gastroesofágico e, destas, 79% apresentaram melhoria clínica da RSC após o tratamento farmacológico da DRGE subjacente.<sup>35</sup>

Apesar do mecanismo exato ainda não estar totalmente esclarecido, foram propostas várias teorias que explicam esta associação:

- A exposição direta da nasofaringe e dos seios nasais e perinasais ao conteúdo gástrico provoca edema e inflamação crónica das mucosas, comprometendo também a *clearance* mucociliar. Há, assim, uma obstrução à drenagem dos seios perinasais o que favorece o desenvolvimento de infeções recorrentes.<sup>5,10,33</sup>

- O segundo mecanismo proposto assume a existência de um refluxo mediado pelo nervo vago, no qual, a estimulação da extremidade distal do esófago por material

ácido provoca um aumento da produção de muco nasal.<sup>10,34</sup> Este mecanismo foi estudado por *Wong et al* através da administração de uma solução de ácido clorídrico diretamente na junção gastroesofágica de 10 indivíduos saudáveis, que revelou um aumento das queixas nasais. No entanto, serão necessários mais estudos para corroborar esta relação.<sup>34</sup>

- O terceiro mecanismo está relacionado com a hipótese que tem sido colocada nos últimos anos de que a bactéria *Helicobacter pylori* poderia desempenhar um papel na fisiopatologia da RSC.<sup>29,55,56</sup> Esta hipótese tem sido estudada e os resultados dos diferentes estudos geram alguma controvérsia e a grande maioria envolvem uma amostra reduzida.<sup>36</sup> *Dinis et al* realizaram um estudo com uma amostra de 15 pacientes com idades entre os 18 e os 79 anos, com RSC refratária à terapêutica médica, que foram submetidos a cirurgia endoscópica dos seios perinasais. O grupo de controlo foi constituído por 5 pacientes com idades entre os 22 e os 72 anos, submetidos a cirurgia por alterações anatómicas. Foram colhidas amostras de mucosa em ambos os grupos e foram analisadas, com recurso a vários métodos, sendo um deles a PCR para extração e amplificação do DNA genómico de *H. pylori*. Como resultados, das 69 amostras colhidas no grupo de estudo, 19% revelaram estar colonizadas com *H. pylori*. No grupo de controlo, 8% das 12 amostras colhidas revelaram ser positivas para a bactéria.<sup>55</sup> Deste modo, a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa.<sup>55</sup> Assim, esta presença de *H. pylori* nos tecidos nasais poderá apoiar a hipótese que tem sido levantada de que os seios perinasais poderão funcionar como um reservatório de *H pylori*.<sup>55</sup>

No entanto, são escassos os estudos e com uma amostra suficientemente robusta para confirmar estas hipóteses, sendo a grande maioria realizado em adultos. Da mesma forma, existem poucos estudos que avaliam especificamente o impacto do tratamento do refluxo na melhora dos sintomas em pacientes com RSC.<sup>36</sup>

## Tosse Crónica

A tosse constitui um reflexo protetor que permite eliminar secreções e substâncias irritativas das vias aéreas<sup>37,38</sup> através da ativação de recetores localizados desde a laringe até aos brônquios segmentares.<sup>37</sup> A via aferente deste arco reflexo é feita pelo nervo vago, sendo a informação dirigida para o tronco cerebral, com uma via eferente motora que envolve os músculos respiratórios.<sup>37</sup> Este é um sintoma muito frequente em pediatria, afetando 35% das crianças em idade pré-escolar e 9% das crianças dos 7 aos 11 anos, sendo um motivo muito frequente de preocupação por parte dos pais.<sup>7,39,40</sup>

A tosse crónica, definida em idade pediátrica como tendo uma duração superior a 4 semanas, apresenta várias etiologias.<sup>40,41</sup> As três principais são as infeções, a asma e a DRGE.<sup>42,43</sup>

Ao longo dos anos, têm sido realizados vários estudos para se perceber de que modo o refluxo leva à ocorrência de tosse.<sup>42,43</sup> Os resultados destes estudos sugerem alguns potenciais mecanismos fisiopatológicos:

- 1) O conteúdo do refluxo pode atingir as vias respiratórias provocando irritação e inflamação locais, desencadeando tosse.<sup>3,11</sup>
- 2) A estimulação das terminações nervosas vagais ao nível da porção distal do esôfago, através do contacto com material refluído, leva à ativação de um arco reflexo que induz tosse e broncoconstrição.<sup>3,11</sup>
- 3) As alterações no gradiente de pressão entre as cavidades abdominal e torácica durante o ato de tossir podem perpetuar este ciclo de tosse e refluxo.<sup>3</sup>

Ao longo dos últimos anos, têm sido realizados vários trabalhos de investigação onde tem atribuído um papel importante ao refluxo levemente ácido e não-ácido como agentes causadores de tosse, para além do refluxo ácido.<sup>3,18</sup>

O estudo conduzido por *Chang et al* avaliou a ocorrência de tosse em 20 crianças com DRGE, através de pHmetria esofágica de 24h e verificou-se que cerca 90% das crianças que tossiram durante o estudo não apresentaram um episódio de refluxo ácido. Assim, pensa-se que o refluxo não-ácido poderá ser a causa, não tendo sido, por isso, detetado na pHmetria.<sup>3,44</sup>

Em Génova, num ensaio onde 106 crianças de diferentes idades, com tosse crónica de origem indeterminada, foram submetidas a uma avaliação por IIM-pH, obtiveram-se os seguintes resultados<sup>18</sup>:

- 1) Foi definida uma janela temporal de 2 minutos após um episódio de refluxo para permitir afirmar que a tosse teve como fator desencadeante o RGE. Esta relação verificou-se em 78% dos casos; <sup>18</sup>
- 2) Nos lactentes, mais de 50% dos episódios de tosse foram precedidos por refluxos levemente ácidos. <sup>18</sup>
- 3) Nas crianças em idade escolar e pré-escolar, verificou-se um predomínio de refluxos ácidos.<sup>18</sup>

Em Zagreb, os resultados de uma investigação com 150 crianças igualmente com queixas de tosse durante, pelo menos, 2 meses e com recurso a IIM-pH de 24 horas, sustentaram a hipótese de que o RGE é uma etiologia de tosse em idade pediátrica: 87,5% de todos os episódios de tosse foram associados a episódios de refluxo, na sua maioria classificados como refluxos levemente ácidos. <sup>17</sup>

Perante esta relação, as crianças com tosse crónica e com sintomas de DRGE devem ser submetidas a terapêutica - modificações no estilo de vida e terapêutica médica com supressão ácida.<sup>3</sup> Contudo, nas crianças de menor idade, sobretudo nos lactentes, o refluxo levemente ácido e o refluxo não-ácido parecem ser os principais envolvidos.<sup>18</sup> Deste modo, a terapêutica com IBP's e com ARH2 não serão eficazes em crianças muito pequenas, pelo que medidas não farmacológicas, como ajustes alimentares e posturais, serão as mais indicadas.<sup>18,45</sup>

## **Disfonia**

A disfonia é o termo médico usado para definir as alterações ao normal funcionamento da voz, sendo que esta ocorre quando há alteração em pelo menos um dos parâmetros da voz – timbre, qualidade, intensidade e afinação.<sup>46</sup> Estima-se que 6 a 23% das crianças em idade escolar apresentam disfonia.<sup>47</sup>

### **Nódulos das cordas vocais**

Os nódulos das cordas vocais são a principal causa de disfonia em idade pediátrica<sup>7</sup> e definem-se como crescimentos benignos, fibrosos e superficiais localizados essencialmente na união do 1/3 anterior com os 2/3 posteriores das cordas vocais e são habitualmente bilaterais e simétricos<sup>7,16,48</sup>. A DRGE tem sido identificada como uma provável etiologia e, para se compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, têm sido realizadas várias investigações.<sup>47-49</sup> As principais conclusões retiradas são as seguintes:

- 1) A mucosa das cordas vocais é mais vulnerável ao stress mecânico e bioquímico;<sup>49</sup>
- 2) A pepsina induz alterações nas moléculas de adesão celular que se traduzem numa diminuição da resistência do epitélio das cordas vocais<sup>49</sup>;
- 3) A reação inflamatória dos tecidos pode levar a uma alteração das propriedades biomecânicas e a microtraumas durante o processo de fonação.<sup>48,49</sup>;
- 4) Todas estas alterações acima referidas dificultam a produção de voz, exigindo esforços ainda maiores, que resultam num trauma adicional, tornando-se num processo cíclico que se traduz em disfonia.<sup>49</sup>:

As crianças com nódulos das cordas vocais e disfonia, associadas a RFL, deverão ser submetidas a um tratamento adequado, feito com recurso a terapêutica anti-refluxo, como IBP's, e terapia da fala.<sup>7,47</sup>

Para além dos nódulos das cordas vocais, o RFL poderá levar à formação de edema no terço anterior das cordas vocais, com uma aparência semelhante a nódulos vocais, tendo, por isso, a designação de pseudonódulos, e que se traduzem em disfonia.<sup>7,47</sup>

Contudo, os estudos realizados são escassos e com pouco nível de evidência, com recurso a amostras reduzidas e metodologias muito heterogêneas, pelo que são necessários estudos adicionais.<sup>49</sup>

## **Papilomatose Respiratória Recorrente**

A papilomatose respiratória recorrente (PRR) é uma patologia rara e é definida como um crescimento tumoral benigno de células epiteliais ao nível das vias aéreas, principalmente ao nível da laringe e traqueia. Trata-se de uma doença potencialmente grave, sendo a segunda causa mais frequente de disfonia em idade pediátrica.<sup>50,51</sup> Outras manifestações incluem estridor e dificuldade respiratória.<sup>50</sup> O vírus do Papiloma Humano (HPV) é o agente responsável pelo desenvolvimento da doença, particularmente os tipos 6 e 11<sup>51,52</sup>. O principal meio de transmissão do vírus será a passagem pelo canal de parto, sendo que também poderá ser feita através do sangue ou do líquido amniótico.<sup>50</sup> O diagnóstico é habitualmente feito antes dos 5 anos em 75% dos casos, estando praticamente todos os casos diagnosticados até aos 7 anos de idade.<sup>52</sup>

O vírus HPV pode permanecer latente na mucosa da laringe por tempo indeterminado. Atualmente, tem sido colocada a hipótese de que o RFL poderá ser um dos fatores responsáveis pela reativação do vírus, por mecanismos ainda não totalmente compreendidos.<sup>50</sup> Em termos teóricos, sabe-se que o refluxo pode provocar lesões na mucosa da faringe e laringe, facilitando o acesso do vírus às camadas basais do epitélio, onde forma um reservatório e exerce a sua função. Por outro lado, a inflamação da mucosa subjacente pode favorecer a reativação do vírus e o crescimento dos papilomas.<sup>50,53</sup>

Deste modo, a DRGE pode alterar o curso clínico da PRR com agravamento do quadro clínico e do número de recorrências.<sup>53</sup>

## Estenose Subglótica

A estenose subglótica (ESG) é uma patologia fibroproliferativa que se caracteriza histologicamente por lesões no epitélio da laringe, edema e inflamação. Estes eventos levam a um *remodeling* dos tecidos, com proliferação de fibroblastos e deposição de matriz extracelular, resultando em estenose.<sup>54</sup> Esta patologia é uma das principais causas de obstrução das vias aéreas superiores em idade pediátrica e os principais fatores que contribuem para o seu desenvolvimento são as lesões traumáticas (por exemplo, após intubação endotraqueal), infecções e o refluxo faringolaríngeo.<sup>4,6,7</sup>

Estima-se que cerca de dois terços das crianças com estenose subglótica apresentam DRGE, permitindo colocar a hipótese de que estas duas condições estão relacionadas.<sup>7</sup> Uma possível explicação será o efeito do ácido clorídrico e da pepsina na mucosa, levando a uma inflamação e fibrose que culmina com estenose<sup>4</sup>. Contudo, a maioria dos ensaios realizados são aplicados em modelos animais, havendo poucos estudos em humanos.<sup>7</sup>

Uma dessas investigações, em modelo animal, demonstrou que a mucosa subglótica quando exposta ao ácido gástrico apresenta uma redução na expressão do mRNA para o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o que se traduz numa redução do *turnover* da mucosa e dos mecanismos de reparação celular, com consequente hiperplasia das células basais e ulceração da mucosa.<sup>7</sup> Outro estudo revelou que esta exposição ao ácido promove a produção do fator de crescimento TGF- $\beta$ 1, estimulando a diferenciação de fibroblastos, com deposição excessiva de tecido conjuntivo na região subglótica e consequente fibrose.<sup>7,54</sup>

## **Conclusão**

A DRGE é uma realidade que afeta a população pediátrica, estando frequentemente associada a sintomas respiratórios e do foro da otorrinolaringologia. Com base na bibliografia consultada, esta patologia tem um papel no desenvolvimento de certas patologias e sintomas ORL, nomeadamente na Otite Média com Derrame, na Rinossinusite Crónica, na tosse crónica, na disfonia, pelo seu impacto na formação de nódulos das cordas vocais e na Papilomatose Respiratória Recorrente, e na Estenose Subglótica. Os mecanismos propostos são vários, nomeadamente a lesão direta das mucosas, as alterações teciduais e celulares induzidas pela pepsina, a existência de reflexos vagais e o potencial papel que a *Helicobacter pylori* parece desempenhar, sobretudo na OMD.

Contudo, a realização de ensaios clínicos em Pediatria é um processo que acarreta algumas dificuldades, quer pelas implicações éticas associadas, quer pela difícil colaboração das crianças na realização de certos procedimentos. Assim, a maioria das investigações realizadas nesta faixa etária envolveram amostras relativamente reduzidas, algumas com uma heterogeneidade nas metodologias utilizadas, pelo que poderão ser necessários mais estudos de modo a tornar as hipóteses já admitidas mais robustas e de modo a expandir o conhecimento do papel da DRGE a outras patologias ORL.

## **Agradecimentos**

Deixo um agradecimento especial ao Professor Doutor Óscar Dias por toda a sua entrega, dedicação e disponibilidade, não só na realização do presente trabalho como em todos os momentos em que contactamos durante o curso.

Agradeço também ao meu orientador, o Dr. António Nicolau Fernandes, por todo o seu apoio, disponibilidade e orientações prestadas durante a realização do Trabalho Final de Mestrado e que prontamente se disponibilizou para me orientar na sua concretização.

Finalmente, deixo um especial agradecimento a todos aqueles que estiveram sempre presentes durante todo o meu percurso, pela sua ajuda e confiança depositadas – família, em particular a minha mãe e irmãs, e amigos.

## Bibliografia

1. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: When and how to treat. *Pediatr Drugs*. 2013;15(1):19-27. doi:10.1007/s40272-012-0004-2
2. Carroll TL. Reflux and the Voice: Getting Smarter About Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):723-733. doi:10.1016/j.otc.2019.03.015
3. De Benedictis FM, Bush A. Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children. *Arch Dis Child*. 2018;103(3):292-296. doi:10.1136/archdischild-2017-312890
4. Galluzzi F, Schindler A, Gaini RM, Garavello W. The assessment of children with suspected laryngopharyngeal reflux: An Otorhinolaryngological perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(10):1613-1619. doi:10.1016/j.ijporl.2015.07.037
5. Stavroulaki P. Diagnostic and management problems of laryngopharyngeal reflux disease in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(4):579-590. doi:10.1016/j.ijporl.2005.10.021
6. Karkos PD, Leong SC, Apostolidou MT, Apostolidis T. Laryngeal manifestations and pediatric laryngopharyngeal reflux. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2006;27(3):200-203. doi:10.1016/j.amjoto.2005.09.004
7. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink M. Laryngopharyngeal reflux disease in children. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(4):865-878. doi:10.1016/j.pcl.2013.04.011
8. Patel DA, Blanco M, Vaezi MF. Laryngeal Disorder: Perspective and Common Practice of the General Gastroenterologist. 2018;14(9):512-520.
9. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall JP, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope*. 2002;112(11):1930-1934. doi:10.1097/00005537-200211000-00004
10. Nation J, Kaufman M, Allen M, Sheyn A, Coticchia J. Incidence of gastroesophageal reflux disease and positive maxillary antral cultures in children with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(2):218-222. doi:10.1016/j.ijporl.2013.10.057
11. Bingol Boz A, Aydn F, Celmeli F, Boz A, Artan R, Gungor F. Does

- gastroesophageal reflux scintigraphy correlate with clinical findings in children with chronic cough? *Nucl Med Commun.* 2009;30(10):802-806. doi:10.1097/MNM.0b013e32832fa27e
12. Bouchard S, Lallier M, Yazbeck S, Bensoussan A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: When is a pH study indicated? *J Pediatr Surg.* 1999;34(7):1053-1056. doi:10.1016/S0022-3468(99)90562-6
  13. Abd El-Fattah AM, Maksoud GAA, Ramadan AS, Abdalla AF, Abdel Aziz MM. Pepsin assay: A marker for reflux in pediatric glue ear. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2007;136(3):464-470. doi:10.1016/j.otohns.2006.08.030
  14. Górecka-Tuteja A, Jastrzebska I, Składzien J, Fyderek K. Laryngopharyngeal reflux in children with chronic otitis media with effusion. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(3):452-458. doi:10.5056/jnm16013
  15. May JG, Shah P, Lemonnier L, Bhatti G, Koscica J, Coticchia JM. Systematic review of endoscopic airway findings in children with gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120(2):116-122. doi:10.1177/000348941112000208
  16. Cerimagic D, Ivkic G, Bilic E. Neuroanatomical basis of Sandifer's syndrome: A new vagal reflex? *Med Hypotheses.* 2008;70(5):957-961. doi:10.1016/j.mehy.2007.09.011
  17. Pavic I, Cepin-Bogovic J, Hojsak I. The Relationship between Gastroesophageal Reflux and Chronic Unexplained Cough in Children. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55(7):639-644. doi:10.1177/0009922815603675
  18. Ghezzi M, Guida E, Ullmann N, et al. Weakly acidic gastroesophageal refluxes are frequently triggers in young children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(3):295-302. doi:10.1002/ppul.22581
  19. Guimarães EV, Marguet C, Camargos PAM. Treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(SUPPL. 2):133-145. doi:10.2223/JPED.1555
  20. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-554. doi:10.1097/MPG.0000000000001889

21. Boronat-Echeverría N, Aguirre-Mariscal H, Carmolingo-Ponce M, et al. Helicobacter pylori detection and clinical symptomatology of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;87:126-129. doi:10.1016/j.ijporl.2016.06.023
22. Melake NA, Shaker GH, Salama MA. Incidence of Helicobacter pylori infection and their clarithromycin-resistant strains in otitis media with effusion regarding phenotypic and genotypic studies. *Saudi Pharm J*. 2012;20(4):345-353. doi:10.1016/j.jsps.2012.02.004
23. Miura MS, Mascaro M, Rosenfeld RM. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: A systematic review. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2012;146(3):345-352. doi:10.1177/0194599811430809
24. Martines F, Salvago P, Ferrara S, et al. Factors influencing the development of otitis media among Sicilian children affected by upper respiratory tract infections. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(2):215-222. doi:10.1016/j.bjorl.2015.04.002
25. Luo HN, Yang QM, Sheng Y, et al. Role of pepsin and pepsinogen: Linking laryngopharyngeal reflux with otitis media with effusion in children. *Laryngoscope*. 2014;124(7):1-7. doi:10.1002/lary.24538
26. Dođru M, Kuran G, Haytođlu S, Dengiz R, Arıkan OK. Role of laryngopharyngeal reflux in the pathogenesis of otitis media with effusion. *J Int Adv Otol*. 2015;11(1):66-71. doi:10.5152/iao.2015.642
27. Boers SA, de Zeeuw M, Jansen R, et al. Characterization of the nasopharyngeal and middle ear microbiota in gastroesophageal reflux-prone versus gastroesophageal reflux non-prone children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(5):851-857. doi:10.1007/s10096-017-3178-2
28. Block BB, Kuo E, Zalzal HG, Escobar H, Rose M, Preciado D. In vitro effects of acid and pepsin on mouse middle ear epithelial cell viability and MUC5B gene expression. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2010;136(1):37-42. doi:10.1001/archoto.2009.199
29. Kariya S, Okano M, Nishizaki K. An association between Helicobacter pylori and upper respiratory tract disease: Fact or fiction? *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1470-1484. doi:10.3748/wjg.v20.i6.1470
30. Kariya S, Okano M, Fukushima K, et al. Expression of inflammatory mediators in the otitis media induced by Helicobacter pylori antigen in mice. *Clin Exp*

- Immunol.* 2008;154(1):134-140. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03740.x
31. Abdel-aziz MM, El-Fattah AMA, Abdalla AF. Clinical evaluation of pepsin for laryngopharyngeal reflux in children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(10):1765-1770. doi:10.1016/j.ijporl.2013.08.014
  32. Mahdavinia M, Grammer LC. Chronic rhinosinusitis and age: Is the pathogenesis different? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(10):1029-1040. doi:10.1586/14787210.2013.839380
  33. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(4):693-707. doi:10.1016/j.jaci.2011.08.004
  34. Wong IWY, Rees G, Greiff L, Myers JC, Jamieson GG, Wormald PJ. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: In search of an esophageal-nasal reflex. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24(4):255-259. doi:10.2500/ajra.2010.24.3490
  35. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal Reflux Contributing to Chronic Sinus Disease in Children. 2015;126(July 2000):831-836.
  36. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relação entre rinossinusite crônica e refluxo gastroesofágico em adultos: revisão sistemática. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83(3):356-363. doi:10.1016/j.bjorl.2016.05.012
  37. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the Pediatric Population. *J Pediatr.* 2010;156(3):352-358.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.12.004
  38. Kantar A, Seminara M. Why chronic cough in children is different. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;56(March):51-55. doi:10.1016/j.pupt.2019.03.001
  39. Palmer R, Anon JB, Gallagher P. Pediatric cough: What the otolaryngologist needs to know. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;19(3):204-209. doi:10.1097/MOO.0b013e328345aa7c
  40. Chang AB, Oppenheimer JJ, Kahrilas PJ, et al. Chronic cough and gastroesophageal reflux in children: Chest guideline and expert panel report. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):131-140. doi:10.1016/j.chest.2019.03.035
  41. Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *J Thorac Dis.* 2017;9(4):907-913. doi:10.21037/jtd.2017.03.53
  42. Cash H, Trosman S, Abelson T, Yellon R, Anne S. Chronic cough in children. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2015;141(5):417-423.

- doi:10.1001/jamaoto.2015.0257
43. Karabel M, Kelekçi S, Karabel D, Gürkan MF. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. *Clin Respir J*. 2014;8(2):152-159. doi:10.1111/crj.12052
  44. Chang AB, Connor FL, Petsky HL, et al. An objective study of acid reflux and cough in children using an ambulatory pHmetry-cough logger. *Arch Dis Child*. 2011;96(5):468-472. doi:10.1136/adc.2009.177733
  45. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastroesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4). doi:10.1002/14651858.CD004823.pub3
  46. Hirschberg J, Dejonckere PH, Hirano M, Mori K, Schultz-Coulon HJ, Vrtička K. Voice disorders in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995;32:S109-S125. doi:10.1016/0165-5876(94)01149-R
  47. Block BB, Brodsky L. Hoarseness in children: The role of laryngopharyngeal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(9):1361-1369. doi:10.1016/j.ijporl.2006.10.029
  48. Hassan WA. Laryngeal polyp associated with reflux disease: a case report. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):2. doi:10.1186/s13256-019-2324-0
  49. Lechien JR, Saussez S, Nacci A, et al. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds lesions: A systematic review. *Laryngoscope*. 2019;129(9):E329-E341. doi:10.1002/lary.27932
  50. Pignatari SSN, Liriano RYG, Avelino MAG, Testa JRG, Fujita R, De Marco EK. Gastroesophageal reflux in patients with recurrent laryngeal papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(2):210-214. doi:10.1016/s1808-8694(15)31068-5
  51. Formánek M, Komínek P, Jančatová D, et al. Laryngopharyngeal Reflux Is a Potential Risk Factor for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Biomed Res Int*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/1463896
  52. Zacharisen MC, Conley SF. Recurrent respiratory papillomatosis in children: Masquerader of common respiratory diseases. *Pediatrics*. 2006;118(5):1925-1931. doi:10.1542/peds.2006-1555
  53. San Giorgi MRM, Helder HM, Lindeman RJS, de Bock GH, Dijkers FG. The association between gastroesophageal reflux disease and recurrent respiratory

- papillomatosis: A systematic review. *Laryngoscope*. 2016;126(10):2330-2339. doi:10.1002/lary.25898
54. Jarmuz T, Roser S, Gal A, Rivera H, Roman J. Transforming growth factor- $\beta$ 1, myofibroblasts, and tissue remodeling in the pathogenesis of tracheal injury: Potential role of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(6):488-497. doi:10.1177/000348940411300614
55. Dinis PB, Subtil J. Helicobacter pylori and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2006;134(1):67-72. doi:10.1016/j.otohns.2005.10.013
56. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of Helicobacter pylori in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2003;113(9):1557-1563. doi:10.1097/00005537-200309000-00027