

Manifestações otorrinolaringológicas podem sugerir doença do refluxo gastroesofágico?

Can otorhinolaryngology manifestations express Gastroesophageal Reflux Disease?

Priscilla Nunes Ortiz¹, Naraiana Almeida Nunes², Tatiana Larissa Medeiros Arcaño², Natasha Mascarenhas Andrade Braga³, Luciana Rodrigues Silva⁴

¹ Acadêmica de Medicina; Bolsista de Iniciação Científica pelo CNPq, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica da Universidade Federal da Bahia – Centro de Estudos de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas – Complexo Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira – UFBA. ² Acadêmica de Medicina da Universidade Federal da Bahia. ³ Doutora em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo; Fellow em Laringologia e Disfagia pelo Instituto Johns Hopkins e Universidade de Pittsburgh; Médica do Serviço de Otorrinolaringologia do Complexo Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – UFBA. ⁴ Professora Doutora, Titular de Pediatria e Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas do Complexo Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira – UFBA.

Resumo

A doença do refluxo gastroesofágico pode apresentar-se de modo bastante amplo; de modo silencioso, através de manifestações do trato digestório e de algumas manifestações respiratórias e otorrinolaringológicas, em formas atípicas. O otorrinolaringologista suspeita de refluxo gastroesofágico diante de alguns achados que podem ser sugestivos à nasofaringolaringoscopia. Com o objetivo de descrever características clínicas de crianças com suspeita de doença do refluxo gastroesofágico ao exame otorrinolaringológico foi realizado um estudo retrospectivo descritivo com análise de prontuários de crianças que realizaram laringoscopia entre dezembro de 2001 e fevereiro de 2008. Os sinais considerados como sugestivos de refluxo laringofaríngeo foram hiperemia e edema de região intearitenoidea e retrocricóidea, aumento de lesões nas pregas vocais, presença de edema, nódulos e pólipos em pregas vocais, edema de Reinke, hiperplasia de amídalas e granulações. Participaram deste estudo 54 pacientes; os sintomas mais prevalentes foram tosse ou pigarro (38,9%), disfonia (33,3%) e obstrução nasal (31,5%). As comorbidades mais prevalentes foram amidalite de repetição (27,8%), sinusite (13,0%) e otite média (11,1%). Os achados laringoscópicos mais prevalentes com refluxo laringofaríngeo foram hiperemia e edema em região intearitenoidea e retrocricóidea (96,3%), edema (24,1%) e nódulos em prega vocais (37,1%). O refluxo laringofaríngeo deve ser identificado através da nasofaringolaringoscopia; no entanto, cabe ressaltar que este achado também pode traduzir um refluxo gastroesofágico oculto, manifestado apenas por sinais otorrinolaringológicos.

Palavras-chave: doença do refluxo gastroesofágico; refluxo laringofaríngeo.

Abstract

Gastroesophageal Reflux Disease can be presented in a wide spectrum of forms; in a silent way, by digestive manifestations and by some respiratory and otorhinolaryngology symptoms, in atypical clinical forms. Gastroesophageal Reflux Disease can be suspected through some findings at laryngoscopy and the otorhinolaryngologist can discuss with the gastroenterology pediatrician. The aim was to describe the clinical characteristics of children with suspicion of Gastroesophageal Reflux Disease at this procedure, in a descriptive retrospective study, with analyses in charts of children that have done this procedure with one specific doctor, from december 2001 to February 2008. The findings at the examination considered related to Gastroesophageal Reflux Disease were: edema and erythema of interarithenoidea and retrocricóidea areas, edema, nodules and polyps in vocal cords, Reinke edema, tonsillar hyperplasia and granulations. This study was made with 54 patients, in which the most prevalent symptoms were: cough (38,9%), disphonia (33,3%) and nasal obstruction (31,5%). Comorbidities more prevalent related were recurrent tonsillitis (27,8%), sinusitis (13,0%) and medium otitis (11,1%). The most prevalent signs of Gastroesophageal Reflux were hiperemia and edema (96,3%), followed by edema (24,1%) and nodules in vocal cords (37,1%). We concluded that Gastroesophageal Reflux Disease can be represented in some situations by atypical manifestations. More pediatric studies should be done to evaluate this association consistency.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; gastroesophageal reflux.

Recebido em 07 de maio de 2010; revisado em 13 de dezembro de 2010.
Correspondência / Correspondence: Priscilla Nunes Ortiz. Centro
Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira – UFBA. Rua Pe. Feijó, s/
n – Canela. 40110-70 Salvador – BA – Brasil. Tel.: (71) 3339-6134. E-
mail: pnortiz@ufba.br

INTRODUÇÃO

O refluxo gastroesofágico consiste na passagem do conteúdo gástrico pelo esôfago, podendo determinar regurgitação ou vômito, ou ainda ocorrer de modo silencioso. O refluxo gastroesofágico pode ser um

processo fisiológico normal e ocorre diversas vezes durante o dia em recém-nascidos, crianças e adultos, com maior frequência em lactentes jovens¹. A maior parte dos episódios de refluxo em indivíduos saudáveis dura menos que 3 minutos, ocorre no período pós-prandial, e causa pouco ou nenhum sintoma². Por outro lado, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) está presente quando o refluxo do conteúdo gástrico é responsável por sintomas que afetam a qualidade de vida e (ou) desencadeiam complicações a ele associadas.³

Nas crianças com DRGE, as queixas mais comuns são dor abdominal, regurgitações, vômitos frequentes ou intermitentes, “queimação” retroesternal, faringodinia matinal, soluços frequentes, inquietação, sono agitado, saciedade precoce e raramente disfagia. Irritabilidade e choro frequente durante a ingestão de alimentos, bem como diminuição da ingestão, dificuldades em ganhar peso, anemia e desconforto são indicativos de DRGE e merecem investigação mais detalhada. A descrição clássica do lactente que não ganha peso, com anemia, postura de hiperextensão dorsal e rotação lateral da cabeça configura a síndrome de Sandifer, associada a formas graves de esofagite.⁴

Algumas crianças estão sob maior risco de desenvolver DRGE grave ou crônica, comparadas com as crianças saudáveis. A DRGE é mais prevalente em crianças com alterações neurológicas, como presença de retardo do desenvolvimento neuromotor ou de determinadas síndromes genéticas, alterações anatômicas como atresia esofágica e hérnia hiatal, obesidade, doenças respiratórias crônicas, como displasia broncopulmonar, fibrose intersticial idiopática e fibrose cística, pacientes transplantados e prematuros.¹

Quando o conteúdo do refluxo gástrico se estende acima do esôfago, ele é referido como refluxo extraesofágico, também denominado pelos otorrinolaringologistas como refluxo laringofaríngeo. Esse evento pode estar associado a efeitos nocivos do suco gástrico na superfície mucosa das vias aéreas superiores (faringe, laringe, ouvido médio e complexo nasossinusal) e vias aéreas inferiores (árvore traqueobroncopulmonar). Ao contrário das vias aéreas, o esôfago exibe mecanismos de proteção antirrefluxo e propriedades intrínsecas da mucosa. Dessa forma, mesmo um único episódio de refluxo ácido além do esôfago pode ser suficiente para causar sintomas faríngeos, laríngeos, além de outros sinais e sintomas respiratórios. Um segundo mecanismo responsável por refluxo extraesofágico é a ativação de reflexos envolvendo as vias aéreas através do conteúdo gástrico presente no esôfago.⁵

Pacientes com predominância de sintomas laríngeos, como tosse crônica, pigarro, disфония e sensação de *globus* são muitas vezes diagnosticados como portadores de doença do refluxo gastroesofágico por meio

da nasofaringolaringoscopia⁶. No entanto, a sensibilidade e a especificidade dos achados laringoscópicos não são suficientes para identificar a doença relacionada ao refluxo, e um estudo em crianças revelou pouca correlação entre os achados laríngeos e a detecção de refluxo através da pHmetria¹. Muitos dos sinais propostos de laringite secundária ao refluxo, especialmente em adultos, podem ser secundários a irritantes como abuso vocal, alergia, álcool, tabagismo ou gotejamento pós-nasal⁷. Além disso, a obtenção dos sinais laríngeos em adultos demonstrou uma baixa concordância interobservador.⁸

Estudos não controlados em adultos e crianças demonstraram resposta de sintomas das vias aéreas superiores após terapia antirrefluxo, incluindo a funduplicatura. No entanto, dados de alguns estudos controlados com placebo e meta-análises cuidadosas não demonstraram efeito da terapia antirrefluxo em sinais e sintomas das vias aéreas superiores¹. Dessa forma, a extrapolação de estudos em adultos para a faixa pediátrica ainda requer análises mais rigorosas do ponto de vista metodológico. Pacientes adultos com sinais e sintomas otorrinolaringológicos supostamente relacionados à DRGE costumam ser inicialmente tratados pelo otorrinolaringologista, sendo os não-respondedores referenciados para o gastroenterologista.⁹

O presente estudo tem como objetivo descrever as características clínicas de pacientes que foram submetidos à nasofaringolaringoscopia em consulta otorrinolaringológica.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo, através de análise de prontuários de crianças que realizaram laringoscopia por um único otorrinolaringologista no período de dezembro de 2001 a Fevereiro de 2008.

Os sinais laringoscópicos considerados como sugestivos de refluxo laringofaríngeo foram: hiperemia e edema de região intearitenoidea e retrocricoidea, presença de edema, nódulos e pólipos em pregas vocais, edema de Reinke e granulações.

Além dos achados laringoscópicos, foram coletados dos prontuários desses pacientes dados referentes a manifestações clínicas e comorbidades.

Para facilitar o agrupamento das comorbidades, foram consideradas como portadoras de alterações neurológicas todas as crianças que apresentavam retardo do desenvolvimento neuropsicomotor ou eram portadoras de alguma síndrome neurológica. Foi considerada como abuso vocal a participação em coral ou aula de canto. Foram agrupados os sintomas e sinais mais relacionados ao trato digestório (regurgitação ou pirose) e extradigestório (hipoacusia, otalgia, tosse, pigarro).

Os dados foram descritos em relação à frequência dos sintomas, comorbidades e sinais laringoscópicos.

Através do SPSS 13.0 foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade da distribuição da população e a determinação da média e desvio padrão para a idade dos indivíduos. Este estudo foi aprovado por Comitê de Ética na linha de pesquisa de refluxo gastroesofágico

RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 54 crianças que realizaram nasofaringolaringoscopia, 27 do sexo feminino e 27 do sexo masculino. A idade variou de 2 meses até 19 anos, obtendo-se uma média em anos de 8,20 (SD± 5,03). Dos participantes, seis eram lactentes, de 2 meses a 2 anos de idade; trinta e um eram pré-escolares e escolares, de 2 anos e 4 meses a 10 anos; 21 adolescentes de 11 a 19 anos. A prevalência de sintomas e comorbidades dessa população é demonstrada na Tabela 1. Os sintomas mais prevalentes nos participantes foram tosse ou pigarro, disfonia, obstrução nasal, dispneia e regurgitação ou pirose. As comorbidades mais prevalentes foram amígdalite de repetição, sinusite, otite de repetição e alterações neurológicas

Treze pacientes foram encaminhados por gastroenterologista pediátrico para avaliação de presença de manifestações atípicas da Doença do Refluxo Gastroesofágico.

Os sinais encontrados à nasolaringoscopia foram: hiperemia e edema de região interarritenoidea e retrocricoidea, edema em pregas vocais, nódulos em pregas vocais, edema de Reinke, pólipos em pregas vocais e hiperplasia amígdaliana (Tabela 2).

Tabela 1 - Sintomas e comorbidades encontrados em pacientes pediátricos com achados sugestivos de refluxo à nasofaringolaringoscopia.

	N	%
Número total de pacientes	54	100
Tosse, pigarro	21	38,9
Disfonia	18	33,3
Obstrução nasal	17	31,5
Dispneia	11	20,4
Regurgitação ou pirose	10	18,5
Hipoacusia otalga	9	16,7
Halitose	4	7,4
Roncos	3	5,6
Falta de ganho de peso	3	5,6
Disfagia	2	3,7
Soluços	1	1,9
Irritabilidade	1	1,9
Amígdalite de repetição	15	27,8
Sinusite de repetição	7	13
Otite de repetição	6	11,1
Alterações neurológicas	5	9,3
Rinite	5	9,3
Pneumonia de repetição	4	7,4
Asma	3	5,6
Faringite de repetição	2	3,7
Abuso vocal	2	3,7
Esofagite diagnosticada por endoscopia digestiva alta	2	3,7

DISCUSSÃO

Dentre as crianças estudadas, 24,1% haviam sido encaminhadas por gastroenterologista pediatra para avaliar possível acometimento das vias aéreas superiores por refluxo ácido secundário à doença do refluxo gastroesofágico previamente existente. Uma variedade de sintomas otorrinolaringológicos tem sido descrita como associada ao refluxo gastroesofágico, embora muitos pediatras e otorrinolaringologistas não estejam atentos para esse fato¹⁰. No entanto, os resultados publicados costumam ser decorrentes basicamente de estudos descritivos, sobretudo em adultos.¹

Dentre os sintomas apresentados pelas crianças estudadas, o de maior prevalência foi tosse ou pigarro (38,9%), seguido por disfonia (33,3%). Os sintomas otorrinolaringológicos mais relatados na literatura como associados à doença do refluxo gastroesofágico em adultos são disfonia, tosse crônica, pigarro e sensação de *globus*.¹

Muitos pacientes com tosse relacionada à DRGE não apresentam pirose ou regurgitação, e têm o chamado refluxo gastroesofágico oculto. Outras causas de tosse crônica, no entanto, devem ser investigadas e consideradas como diagnósticos diferenciais, tais como alergia, asma, tabagismo, doenças do aparelho respiratório e das vias aéreas superiores, sinusite, anormalidades visíveis à radiografia torácica, uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina, abuso vocal, exposição a irritantes e bronquite crônica. A asma, a bronquite, a rinosinusite e o gotejamento pós-nasal devem ser sistematicamente excluídos ou tratados. Por outro lado, a tosse relacionada à asma, às bronquites ou à sinusite, que não responde à terapia convencional, deve determinar a investigação diagnóstica de DRGE, através de outras investigações como, por exemplo, a pHmetria esofágica de 24 h⁵. A tosse associada à DRGE pode ser causada por reflexo esôfago-brônquico e microaspiração continuada. No

Tabela 2 – Achados à nasofaringolaringoscopia realizada em pacientes pediátricos com suspeita de refluxo extraesofágico.

	N	%
Laringite	54	100%
Hiperemia e edema de região interarritenoidea e retrocricoidea de:		
Discreta intensidade	24	44,4%
Moderada intensidade	25	46,30%
Acentuada intensidade	3	5,55%
Edema em pregas vocais	13	24,07%
Nódulos em pregas vocais	20	37,03%
Edema de Reinke	2	3,7%
Pólipos em pregas vocais	6	11,1%
Hiperplasia amígdaliana	4	7,4%

entanto, como a tosse está associada ao aumento da pressão intrabdominal, ela pode acabar também induzindo ao refluxo. A manometria simultânea à pHmetria e a impedânciometria sugerem a ocorrência de um ciclo de retroalimentação entre tosse e DRGE em alguns pacientes nos quais a tosse precipita o refluxo e o refluxo induz à tosse.⁵

Foi observada alta prevalência de obstrução nasal (31,5%) e de amidalite de repetição (27,8%) entre os pacientes estudados, fato explicado por se tratar de uma clínica especializada em otorrinolaringologia. A prevalência elevada de faringite recorrente ou adenoidite tem sido descrita em crianças portadoras de doença do refluxo gastroesofágico e, nessa situação, pode ser necessária a avaliação de um gastroenterologista pediatra.¹¹

Apresentavam dispneia 20,4% das crianças, e 9,3% eram portadoras de asma. A associação entre refluxo e asma é reconhecida há muito tempo¹². Os pacientes com asma apresentam uma prevalência mais alta de doença do refluxo gastroesofágico do que a população geral, com taxas descritas entre 20,0 a 80,0%. A doença do refluxo gastroesofágico pode piorar a asma por diversos mecanismos; quando o conteúdo ácido de origem gástrica atinge as vias aéreas, ele pode produzir broncoconstrição, reflexo vagal e inflamação crônica das vias aéreas, que podem induzir, nelas, a hiperreatividade. O refluxo crônico pode causar esofagite, que pode exacerbar a tosse e desencadear broncoespasmo via mecanismos neurogênicos. Além disso, a asma pode piorar a doença do refluxo gastroesofágico. A restrição das vias aéreas pode determinar hiperinsuflação e aumentar a pressão inspiratória negativa pleural, reduzindo a efetividade do esfíncter esofágico inferior. Os beta-agonistas e as metilxantinas usadas para tratar a asma podem impedir o funcionamento do esfíncter esofágico e exacerbar o refluxo. O consenso atual para crianças, é a recomendação de se considerar o tratamento para doença do refluxo, mesmo na ausência de sintomas clássicos, em pacientes com asma de difícil controle, após a exclusão de outras causas, e realizar a pHmetria esofágica de 24 horas¹, embora existam controvérsias nos trabalhos sobre essa conduta em estudo desenvolvido com pacientes adultos.¹²

Tanto a queixa de obstrução nasal quanto a presença de sinusite de repetição foram prevalentes na população estudada: 31,5% e 13,0%, respectivamente. Existem crescentes evidências, através de estudos observacionais, de que crianças e adultos com sinusite crônica apresentam DRGE associado, e que esses pacientes podem se beneficiar de terapia antirrefluxo. A DRGE pode contribuir para a patogênese da sinusite crônica, causando edema da mucosa sinusal, comprometendo a drenagem dos seios paranasais, resultando em inflamação⁵. Há ainda que enfatizar que as estruturas anatômicas da árvore respiratória e suas

relações com o tubo digestório alto são diferentes na criança pequena, quando comparadas às do adulto.

Houve uma prevalência de queixas otológicas (hipoacusia ou atalga) em 16,7% e de otite de repetição em 11,1% dos pacientes estudados. O refluxo laringofaríngeo vem sendo associado ao desenvolvimento da otite média^{13,14}; alguns estudos encontraram pepsina no ouvido médio de crianças com esse quadro¹⁵. O estímulo das vias aéreas de animais com suco gástrico demonstrou impedir a atividade mucociliar e a produção de muco¹⁶. Um estudo mais recente demonstrou que o refluxo ácido tem uma ação de “upregulation” no gene produtor de uma mucina associada à patogênese da otite média.¹⁷

Todas as crianças que participaram do estudo apresentaram laringite evidenciada à nasofaringolaringoscopia. As anormalidades laringeas mais comumente descritas como relacionadas ao refluxo estão limitadas à laringe posterior e incluem edema e eritema da mucosa acima das cartilagens aritenóideas, à região intearitenoidea, retocricóidea e frequentemente o terço posterior das cordas vocais verdadeiras (laringite posterior). Existem poucos estudos randomizados controlados que avaliem a resposta dos sinais e sintomas laringeos à terapêutica antirrefluxo. Os estudos existentes são de tamanho limitado e não demonstram diferença entre a resposta do grupo experimental em relação ao grupo placebo.⁵

CONCLUSÕES

Conclui-se que a Doença do Refluxo Gastroesofágico pode se apresentar de múltiplas formas, inclusive através de sintomas atípicos relacionados às vias aéreas. Os achados à nasofaringolaringoscopia parecem auxiliar no diagnóstico de doença do refluxo extraesofágico ou laringofaríngeo e evidenciar o acometimento das vias aéreas por diversas condições, inclusive por refluxo gastroesofágico.

O pediatra e o médico de saúde da família devem estar atentos para a possibilidade de doença do refluxo gastroesofágico em crianças com manifestações respiratórias recidivantes, não-responsivas ao tratamento convencional.

Faz-se necessário estudar mais extensamente o papel da nasofaringolaringoscopia através de estudos prospectivos e controlados, principalmente a sua importância na avaliação da ação do refluxo laringofaríngeo na intensificação de doenças como alergias, asma e infecções das vias aéreas de repetição e também concomitantemente com métodos diagnósticos para a DRGE. Além disso, são necessários estudos prospectivos com o acompanhamento de crianças com e sem terapêutica para a DRGE para avaliar, em longo prazo, o comportamento dos sinais laringoscópicos.

Achados sugestivos de refluxo em pacientes pediátricos devem ser analisados pelo otorrinolaringologista e pelo gastroenterologista, de acordo com o contexto clínico do paciente, de forma individualizada

e crítica, visando a evitar o excesso de testes diagnósticos e de terapêuticas indevidas, a fim de beneficiar os pacientes e explorar devidamente as possibilidades em cada um dos casos atendidos.

REFERÊNCIAS

- 1 VANDENPLAS, Y. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, Philadelphia, v.49, p.498-547, 2009.
- 2 SHAY, S. et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v.99, p.1037-1043, 2004.
- 3 SHERMAN, P. et al. A global evidence based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v.104, p.1278-1295, 2009.
- 4 GUIMARÃES, E.V.; MARGUET, C.; CAMARGOS, P.A.M. Treatment of gastroesophageal reflux disease. **J.Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v.82, p.S133-145, 2006. Supl.5.
- 5 POELMANS, J.; TACK, J. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. **Gut**, London, v.54, p.1492-1499, 2005.
- 6 VAEZI, M.F. The role of pH monitoring in extraesophageal gastroesophageal reflux disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v.23, p.40-49, 2005. Suppl. 1
- 7 HICKS, D.M. et al. The prevalence of hypopharyngeal findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. **J. Voice**, St. Louis, v.16, p.564-579, 2002.
- 8 BRANSKI, R.C.; BHATTACHARYA, N.; SHAPIRO, J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. **Laryngoscope**, ..Philadelphia, v.112, p.1019-1024, 2002.
- 9 TASNEEM, F. et al. Chronic laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v.101, p.470-478, 2006.
- 10 STAVROULAKI, P. Diagnostic and management problems of laryngopharyngeal reflux disease in children. **Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.**, Limerick, v.70, p.579-590, 2006.
- 11 KELES, B. et al. Frequency of pharyngeal reflux in children with adenoid hyperplasia. **Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.**, Limerick, v.69, p.1103-1107, 2005.
- 12 RISCILI, B.P.; PARSONS, J.P.; MASTRONARDE, J.G. Treating silent reflux disease does not improve poorly controlled asthma. **Cleve. Clin. J. Med.**, Cleveland, v.77, p.155-160, 2010.
- 13 TASKER, A. et al. Reflux of gastric juice and glue ear in children. **Lancet**, London, v.359, n.9305, p.493, 2002.
- 14 TASKER, A. et al. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? **Laryngoscope**, ..Philadelphia, v.112, n.11, p.1930-1934, 2002.
- 15 O'REILLY, R.C. et al. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. **Laryngoscope**, ..Philadelphia, v.118, p.1-9, 2008. Suppl. 116
- 16 LANG, I.M. et al. Airway responses to esophageal acidification. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, Bethesda, v.294, n.1, p.R211-R219, 2008.
- 17 BLOCK, B.B. et al. In vitro effects of acid and pepsin on mouse middle ear epithelial cell viability and MUC5B gene expression. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, Chicago, v.136, n.1, p.37-42, 2010.