

Associação do refluxo gastro-esofágico com a doença nasossinusal crónica no adulto: Relação ou coincidência?

Association of gastro-esophageal reflux with chronic sinonasal disease in adult: Relationship or coincidence?

Joana Candeias Deus • Luísa Lopes • Miguel Pereira • Marta Canas Marques • Marco Alveirinho Simão • Óscar Dias

RESUMO

Introdução: A rinosinusite crónica (RSC) tem uma prevalência de cerca de 20% da população portuguesa. Alguns doentes apresentam sintomatologia refratária à terapêutica médica e cirúrgica, por razões frequentemente desconhecidas. Atualmente coloca-se a hipótese de uma possível relação do refluxo gastroesofágico (RGE) com os referidos casos de rinosinusite refratária. A validação desta relação é baseada em três asserções: 1) uma maior prevalência da coocorrência de refluxo e RSC, comparativamente à população geral; 2) existência de um mecanismo fisiopatológico que explique esta relação; 3) melhoria das manifestações clínicas naso-sinusais atribuídas ao refluxo após terapêutica. **Materiais e Métodos:** Os artigos analisados nesta revisão foram identificados através de uma pesquisa sistemática, realizada no PubMed, os termos de pesquisa utilizados foram, “reflux”, “antireflux therapy”; “proton pump inhibitor”; “sinusitis”; “rhinosinusitis” e “sinonasal”. **Resultados:** Foram obtidos 305 artigos. Os autores utilizaram os seguintes critérios de exclusão: artigos não originais, não publicados em inglês ou que não foram realizados em humanos. Foram analisados um total de 18 artigos. **Conclusões:** A literatura publicada até à data oferece um suporte fraco e inconsistente a uma potencial associação entre RSC e RGE. De futuro, é essencial a realização de estudos randomizados com controlos apropriados, com base critérios standardizados, definidos e validados.

Palavras-chave: refluxo gastro esofágico, RGE, rinosinusite crónica, RSC

Joana Candeias Deus

Interna do Internato Complementar em Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

Luísa Lopes

Aluna de 6º ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Lisboa

Miguel Pereira

Interno do Internato Complementar em Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

Marta Canas Marques

Assistente Hospitalar de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

Marco Alveirinho Simão

Assistente Hospitalar de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

Óscar Dias

Chefe de serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

Correspondência:

Joana Candeias Deus
Departamento de Otorrinolaringologia, Voz e Perturbações da Comunicação
Hospital de Santa Maria, Centro Hospital Lisboa Norte
Avenida Professor Egas Moniz, 1649-035, Lisboa
TEL: 21 780 5000 FAX: 21 780 5610
EMAIL: joanacandeiasdeus@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Chronic rhinosinusitis (CRS) is estimated to affect almost 20% of the Portuguese population. There are patients whose symptoms are resistant to the medical and surgical treatments, frequently the reasons for this are unknown. There is the hypothesis of a possible relation between the gastroesophageal reflux (GER) and the above mentioned cases of rhinosinusitis resistant to treatment. The validation of this hypothesis rests in three assertions: 1) a higher prevalence of concurrency of GER and CRS, comparatively to the general population; 2) the existence of a physiopathological mechanism that explains this relation; 3) improvement of the clinical nasosinusal symptoms attributed to reflux after antireflux treatment. **Materials and Methods:** The articles analysed in this revision were identified through a systematic search, performed at PubMed and the terms of search used were “reflux”, “antireflux therapy”, “proton pump inhibitor”, “sinusitis”, and “rhinosinusitis” sinonasal.

Results: The PubMed search resulted in 264 articles, from which were excluded all of those that were not originals, those unpublished in English or the ones that did not wish a study conducted in humans. A total of 18 articles were analysed.

Conclusions: The articles published so far offer a weak and inconsistent support to a possible relation between the CRS and the GER. For the future, it is essential to perform randomized studies with proper control, based on standardized, precise and validated criteria.

Keywords: gastroesophageal reflux, GER, chronic rhinosinusitis, CRS

INTRODUÇÃO

A doença naso-sinusal crónica é um motivo frequente de consulta. Recentemente, um estudo epidemiológico transversal incluindo 1201 utentes dos Centros de Saúde portugueses, revelou uma prevalência de rinosinusite (RS) de 19,2%.¹ Este é um valor não muito dispare do registado nos EUA de 12,7% (sensos de 2010).²

O European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, 2012, uniformizou a definição de rinosinusite crónica (RSC). A RSC surge definida como inflamação da mucosa nasal e dos seios perinasais (SPN), caracterizada por dois ou mais sintomas (obstrução nasal, rinorreia anterior/posterior, dor/pressão facial e hiposmia/anosmia). Estes sintomas deverão ser acompanhados de sinais endoscópicos (pólipos nasais, e/ou rinorreia mucopurulenta e/ou edema do meato médio) e

de alterações na Tomografia Computadorizada (TC) dos SPN (evidência de alteração da mucosa no complexo osteomeatal e/ou nos SPN).³

Destacam-se como fatores de risco que podem induzir ou exacerbar os sintomas da RSC a alergia, asma, sensibilidade à aspirina, algumas profissões, fumo do tabaco, infeções virais e a disfunção ciliar.³

As recomendações atuais para o tratamento incluem a associação de alterações no estilo de vida, medidas de suporte e terapêutica médica, e em caso selecionados a cirurgia.³

Não obstante a importância dos fatores de risco referidos, uma outra pretensa relação é estudada há muito tempo. Foi na década de 50 que primeiro se apontou uma possível relação entre o refluxo do conteúdo gástrico e a ocorrência de uma resposta a nível naso-sinusal.⁴

Quando o RGE surge em excesso levando ao aparecimento de sintomas e a lesão do epitélio esofágico, surge a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Estima-se que cerca de 35% da população portuguesa apresente sintomas compatíveis com DRGE.⁵ Os sintomas surgem, preponderantemente, no período noturno, associados ao decúbito, uma vez que a lesão no epitélio esofágico implica longos períodos de exposição ácida. Isto porque, embora o esófago não possua uma proteção natural contra o ácido eficaz como a do estômago, possui um epitélio estratificado em contínua renovação e uma camada submucosa que produz muco alcalino, características que oferecem alguma resistência à lesão ácida.⁶

Em alguns doentes, o refluxo ultrapassa o esófago e ascende até a faringe e/ou laringe, passando a ser denominado refluxo extra-esofágico (REE) ou refluxo faringo-laríngeo (RFL). Estes doentes apresentam queixas de disфонia, tosse, globus, disfagia e sensação de irritação faríngea, em geral de forma crónica. A dor torácica tipo ardor, típica da DRGE surge em apenas 40% dos doentes com RFL. Para além disso, estudos identificaram uma baixa prevalência de esofagite, elemento essencial no diagnóstico de DRGE, nos doentes com diagnóstico de RFL. Esta diferença parece surgir devido ao curto período de contato do ácido com o esófago que se verifica no RFL, contrariamente ao que se verifica na DRGE.⁷ Estes sintomas surgem, normalmente, durante o dia, de uma forma súbita após o atingimento faríngeo do refluxo, devido à maior sensibilidade deste epitélio (maioritariamente cilíndrico, pavimentoso) à agressão ácida. Atualmente considera-se que a ocorrência de RFL implique uma perda de tonicidade do esfíncter esofágico superior (EES).⁶

A pH-metria de 24h é o exame padrão para o diagnóstico de DRGE. O método convencional utiliza uma sonda colocada a 5 cm do EEI, permitindo identificar o período de tempo em que o pH é < 4, valor considerado como referência de refluxo para o esófago, e uma segunda sonda, 5 cm acima do EES.⁸ Com o maior interesse no estudo da relação entre sintomas otorrinolaringológicos e o refluxo, surge a necessidade de introdução de uma sonda faríngea. Esta sonda distingue aerossóis de líquidos; é resistente à desidratação; não implica contato direto com o tecido e adapta a sua voltagem ao pH do meio. O ar exalado na respiração funciona como um

hidratante para sonda. Esta sonda é colocada 5-10 mm abaixo da úvula. Ainda não foi definido o valor de pH para o qual se deve considerar um episódio de refluxo, mas tem-se mostrado mais evidente a necessidade de considerar como patamar um valor de pH > 4.⁹

A pepsina do conteúdo gástrico tem um papel ativo na lesão epitelial. Existem métodos de detecção de refluxo através da quantificação da pepsina que são especialmente importantes para o RFL: tendo sido demonstrada uma maior sensibilidade do epitélio respiratório, relativamente ao esofágico, aos efeitos da pepsina. A detecção da enzima nestes tecidos permite o diagnóstico de uma patologia que pode estar a ser sub-diagnosticada pela pH-metria.¹⁰

A relação que se propõe, entre RGE/RFL e RSC, carece de validação científica. A confirmação desta relação de causalidade depende, primariamente, da verificação de três pressupostos: 1) identificação de uma maior prevalência da coocorrência de refluxo e RSC, comparativamente à população geral; 2) existência de um mecanismo fisiopatológico plausível que explique a interação e causalidade entre ambas as condições; 3) melhoria das manifestações clínicas naso-sinusais atribuídas ao refluxo, após tratamento médico ou cirúrgico antirrefluxo.¹¹

A verificação destes critérios permitirá, com um maior grau de confiança, distinguir uma relação de causa-efeito de uma natural sobreposição de duas patologias igualmente frequentes.

Este trabalho surge com o propósito de rever os estudos realizados até à data, que analisam um ou mais destes pressupostos, tentando concluir até que ponto existe evidência de uma verdadeira relação, mais do que uma coincidência de patologias.

MATERIAL E MÉTODOS

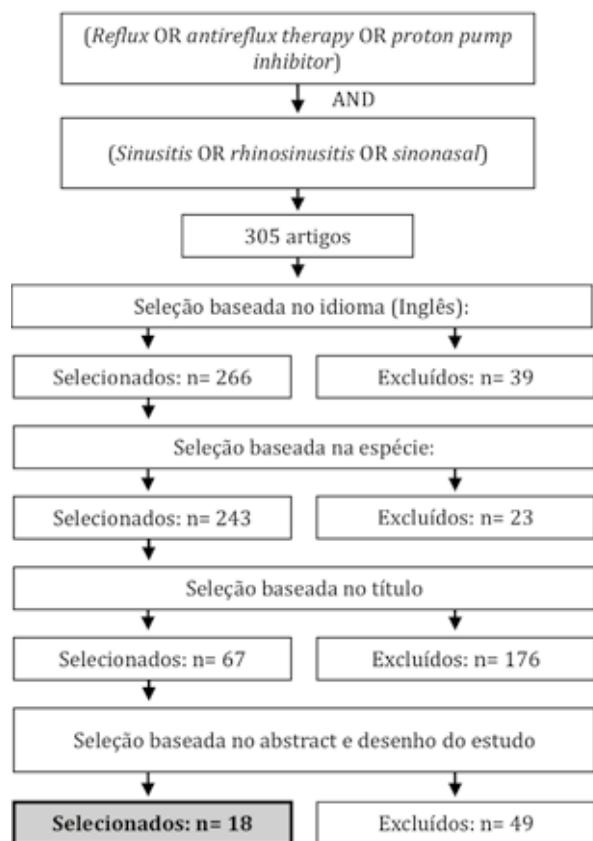
Os artigos analisados nesta revisão foram identificados através de uma pesquisa sistemática, realizada no PubMed, utilizando como termos de pesquisa, “reflux”, “antireflux therapy”; “pronton pump inhibitor”; “sinusitis”; “rhinosinusitis” e “sinonasal”. Foram selecionados artigos publicados entre 1 de Janeiro de 1966 e 31 de Janeiro de 2014. Foram obtidos 305 artigos, dos quais foram excluídos aqueles que não eram artigos originais, não publicados em inglês ou que não pretendiam um estudo em humanos.

Uma primeira revisão geral permitiu a seleção de 67 títulos que reportavam à relação do refluxo com a RS. Foram revistos os respetivos “abstracts” e selecionados apenas artigos originais, de forma a garantir a análise de resultados individuais, completos e baseados na evidência científica. Foram analisados um total de 18 artigos.

RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 16 eram controlados. Destes, 2 utilizaram grupos controlo de estudos realizados por outros autores; 12 utilizaram controlos saudáveis e 3 utilizaram controlos com patologia nasal ou de refluxo. 16 estudos

Através do PubMed utilizando a seguinte linha de pesquisa:



utilizaram uma amostra com um número de elementos igual ou inferior a 50.

1) Prevalência da coocorrência de refluxo gástrico e RSC

Oito artigos faziam referência à ocorrência simultânea de refluxo e RSC em adultos, resumidos na tabela 1.

Um estudo avaliou, através de pH-metria de 24h, 31 adultos com RSC refratária ao tratamento médico. Os resultados mostraram que 83% dos doentes apresentavam algum tipo de refluxo; uma frequência significativamente maior que os 18% encontrados no controlo ($p < 0.001$).¹² DelGaudio avaliou por pH-metria, 38 indivíduos com RSC refratária ao tratamento cirúrgico, e comparou-os com 30 adultos (10 com história de RSC tratados cirurgicamente e livres de doença e 20 sem história prévia de RSC). No grupo de estudo, 66% apresentaram RGE (vs 31% dos controlos, $P = 0,007$) e 76% apresentaram RFL (vs 24% dos controlos, $P = 0,00003$). Para além da maior frequência de eventos de refluxo, este grupo apresentou scores sintomáticos mais altos e mais alterações endoscópicas.¹³ Num estudo controlado de Jecker et al foram avaliados, por pH-metria, 20 doentes com RSC refratária ao tratamento cirúrgico. Os doentes com RSC apresentaram significativamente mais eventos de RGE ($p < 0,01$), e um período total de $pH < 4$ quatro vezes superior ao que o grupo controlo. No entanto, não se verificou diferença estatisticamente significativa no número de eventos de RFL entre os dois grupos.¹⁴ Wong et al, num estudo não controlado determinou que 32,4% de doentes com RSC apresentavam RGE.¹⁵

Num estudo de DiBaise et al, 11 doentes com RSC foram avaliados e comparados com 19 doentes com DRGE e sem

TABELA 1

Resultados dos estudos da prevalência da coocorrência de refluxo gástrico e RSC

Estudo	Tipo	Amostra	Controlo	Métodos	Resultados
Pincus et al ¹²	C	31 doentes com RSC refractária ao tx médico	11 adultos saudáveis	pH metria 24H (duplo e triplo sensor)	83% vs 18% (vs controlo) $p < 0.001$
DelGaudio et al ¹³	C	38 adultos com RSC refractária ao tx cirúrgico	a) 10 adultos com hx de RSC e resolução dos sinais e sintomas b) 20 adultos sem hx de RSC	pH metria 24H (triplo sensor)	RGE: 66% vs 31% (vs controlo) $p = 0.007$ RFL: 76% vs 24% (vs controlo) $p < 0.001$
Jecker et al ¹⁴	C	20 adultos com RSC refractária ao tx cirúrgico	20 adultos saudáveis	pH metria 24H (duplo sensor)	RGE: + eventos de refluxo $p < 0.01$ RFL: sem significado estatístico
Wong et al ¹⁵	NC	40 adultos com RSC		pH metria 24H (triplo sensor)	32,4% com RGE 0,2% dos eventos na nasofaringe 45,9% com sintomas de RGE
DiBaise et al ¹⁶	C	11 adultos com RSC	19 adultos com RGE	pH metria 24H (duplo sensor)	73% com sintomas de RGE 82% da amostra com RGE 79% do controlo com RGE
Pasci et al ¹⁷	NC	1878 adultos saudáveis		Questionário	13% (S); 26% (R); 45,2% (S+R)
Delehayet et al ¹⁸	NC	50 doentes com RGE		SNOT 20	normais
Katle et al ¹⁹	C	77 adultos com RGE	480 adultos saudáveis	SNOT 20	Média do SNOT-20: 17 vs 5 (vs controlo) ($p < 0.05$)

patologia naso-sinusal, determinando-se que 73% dos elementos da amostra referiam queixas típicas de refluxo pelo menos uma vez por semana. A pH-metria permitiu confirmar a ocorrência de episódios de RGE em 82% dos doentes com RSC.¹⁶ Pasic et al realizaram um estudo não controlado da sintomatologia de um grupo de 1878 adultos saudáveis, dos quais 13% referiu apenas sintomas nasossinusais (S), 26% referiu apenas sintomas típicos de refluxo (R) e 45,2% referiram tanto sintomas nasossinusais como de refluxo (S+R). Numa diferente perspectiva e com base em questionários sintomatológicos (SF-12: Medical Outcomes Trust Short-Form 12; SNOT-20: Sino-Nasal Outcome test; QOL-RAD: Quality of Life in Reflux and Dyspepsia) os autores verificaram que o grupo S+R apresentava significativamente pior perceção de qualidade de vida (QV) física, mental, nasossinusal e relacionada com o refluxo e digestão, ($p < 0,05$) que os grupos S e R.¹⁷ Delehay et al aplicaram o SNOT-20 a 50 doentes com DRGE, obtendo resultados considerados normais para todos os indivíduos.¹⁸ Enquanto Katle et al, aplicaram o questionário a 77 doentes com RGE num estudo que, ao contrário de Delehay, utilizou um grupo controlo de 480 adultos saudáveis. A média do SNOT-20 obtido junto dos doentes com RGE foi de 17.0 e no grupo controlo foi de 5.0, numa diferença que se verificou estatisticamente significativa ($p < 0,05$).¹⁹

2) mecanismos fisiopatológicos

Dos estudos seleccionados, 13 referiram possíveis mecanismos que permitem justificar uma eventual relação fisiopatológica entre a RS e o RGE. Destes, 8 avaliaram a progressão do refluxo nas vias respiratórias superiores; 2 estudaram a resposta da mucosa nasal a diferentes estímulos esofágicos; 2 investigaram a presença de *H. pylori* na mucosa naso-sinusal e 2 estudaram a clearance mucociliar nasal em adultos com RGE.

De forma a avaliar a progressão do refluxo ao nível extraesofágico e um possível efeito no epitélio faringo-laríngeo, Ulualp et al avaliaram, por pH-metria, 67 doentes com diferentes patologias do foro ORL, dos quais 28 com laringite posterior (LP) isolada e 12 com RSC isolada, e compararam com 34 adultos saudáveis. Eventos de RFL foram registados em 21% dos controlos; em 68% dos doentes com LP isolada ($p < 0,05$, vs controlo); e em 34% dos doentes com RSC isolada ($p > 0,05$ vs controlo e $p < 0,001$ vs LP isolada). Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa no número de doentes com eventos de RFL entre o grupo com LP isolada e o grupo controlo, mas não se verificou a mesma diferença entre o grupo com RSC isolada e o controlo. Já em relação aos eventos de RGE, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo ou entre estes e o grupo controlo.²⁰

Num estudo com 11 adultos com RSC e 11 controlos saudáveis, os mesmos autores detectaram eventos de RFL em 64% dos indivíduos com RSC, e em 18% dos controlos ($p < 0,05$), numa diferença estatisticamente significativa.²¹ Tendo como referência o mesmo grupo controlo, Pincus et al

verificaram, através de pH-metria que incluía sensores hipo e nasofaríngeo, que 70% apresentaram episódios de refluxo com atingimento da hipofaringe e que em 9% o refluxo atingiu a nasofaringe.¹² No estudo já citado de DelGaudio et al, 74% dos doentes apresentaram mais de 6.9 eventos de refluxo atingindo o EES, contra 37% do grupo controlo ($P = 0.006$). Para além disso, 39% da amostra e 7% dos controlos apresentaram episódios de RNF com $pH < 4$ ($P = 0.004$), uma diferença ainda mais marcada para episódios de RNF com $pH < 5$ (76% vs. 24%, $P = 0.00003$).¹³

Jecker et al concluíram que a sonda da hipofaringe registou 10 vezes menos eventos de refluxo do que a sonda esofágica, e que na laringe, o tempo de exposição da mucosa ao conteúdo gástrico não foi significativamente diferente entre os doentes e o grupo saudável.¹⁴

Num estudo de 20 doentes com RSC refratária, Loehrl et al obtiveram resultados semelhantes a Jecker: 95% dos doentes apresentaram episódios de RFL, mas os resultados desta sonda tiveram pouca correlação com os colhidos pela sonda nasofaríngea. Para pesquisar a presença de pepsina os autores fizeram biópsias nasais aos doentes com RSC e lavagem nasal a 5 destes indivíduos e a 5 controlos. Todas as biópsias do tecido nasofaríngeo foram negativas. No entanto, no lavado nasal, os 5 doentes com RSC foram positivos para a presença de pepsina, contrariamente aos 5 indivíduos do grupo controlo que foram todos negativos.²²

Wong et al, em 809 episódios de refluxo, 0,2% foram registados na nasofaringe, 3% na hipofaringe, 23.1% no esófago proximal e 73.7% no esófago distal.¹⁵

Ozmen et al também avaliaram, por pH-metria, 33 doentes com RSC, quanto ao RFL e quanto à presença de pepsina no lavado nasal: 88% dos doentes apresentaram eventos de RFL, contra 55% de elementos do grupo controlo ($P < 0,01$). A atividade da pepsina foi detectada em 82% dos doentes em estudo e em 50% do grupo controlo ($P = 0.014$). Para além disso, a maioria dos doentes positivos para pepsina foram positivos para RLF na pH-metria de 24h ($P = 0.006$), verificando-se uma correlação significativa entre o número de eventos de RFL e a atividade da pepsina.²³ Num estudo português de 15 doentes com RSC refratária ao tratamento médico e 5 doentes sem RSC, foi feita biópsia da mucosa nasossinusal e posterior pesquisa de pepsina e de *H. Pylori*, não se verificando diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.²⁴

Também Ozdek et al pesquisaram a presença de *H. pylori* na mucosa nasossinusal de doentes com e sem RSC, e detectaram o seu RNA em 33% dos doentes com RSC mas em nenhum dos indivíduos saudáveis.²⁵ Morinaka et al. avaliaram 11 doentes com RSC e identificaram *H. pylori* em 16% das biópsias nasossinusais realizadas.²⁶

Wong et al estudaram 10 indivíduos sem RS numa nova perspectiva: estimularam o esófago com uma solução salina e com uma solução de ácido clorídrico, e verificaram uma tendência para o aumento da produção de muco nasal, aumento dos sintomas nasossinusais e diminuição da patência nasal após a estimulação, embora sem diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis basais.²⁷

Loehrl et al. verificaram uma maior hipofunção autonómica nos doentes com sintomas de refluxo associados à rinite vasomotora ($P=0.02$).²⁸

Avaliando a hipótese de disfunção mucociliar provocada pela ação direta do ácido na mucosa nasal, Delehay et al.¹⁸ avaliaram 50 doentes com DRGE e obtiveram que os doentes com queixas de refluxo gastro esofágico (74%) tiveram um aumento do tempo no transporte muco ciliar; enquanto que nos doentes com queixas apenas de RFL (26%) os valores foram normais. Também, Durmus et al, utilizaram o teste da sacarina para avaliar 50 adultos com RFL e RGE e 30 adultos saudáveis. Os autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos.²⁹

3) terapêutica médico-cirúrgica antirrefluxo e o resultado nasossinusal

Dois artigos avaliaram as consequências do tratamento anti-refluxo a nível nasossinusal.

Pincus et al avaliaram 15 adultos com RS refratária ao tratamento médico e medicaram com IBP durante 1 mês, com reavaliação após esse período: 93% referiram melhoria dos sintomas nasossinusais. Os doentes com melhor resolução dos sintomas nasossinusais tiveram resolução completa, ou quase, dos sintomas de refluxo.¹² DiBaise, no seu estudo de 11 doentes com RSC e grande prevalência de sintomas de refluxo (73%), verificou que o tratamento com IBP durante 3 meses era responsável por uma melhoria significativa em 38% dos indivíduos. Não se confirmou correlação entre melhoria sintomática e reversão dos achados endoscópicos.¹⁶

DISCUSSÃO

Dos estudos revistos verifica-se uma grande heterogeneidade em relação à variabilidade das populações estudadas e aos critérios e métodos diagnósticos utilizados.

Verifica-se falta de uniformização no que respeita aos critérios de diagnóstico, tanto de RSC como de refluxo: em alguns casos não foi diferenciada RS crónica de aguda; por vezes “DRGE” e “RGE” são identificados como uma mesma identidade; o diagnóstico tanto de RSC como de RGE ou RFL baseou-se, em alguns estudos, em questionários sintomatológicos, noutros em achados objetivos em exames imagiológicos. Apesar da maioria dos estudos continuar a utilizar como principal método diagnóstico de RGE a pH-metria de 24h, foram utilizados diferentes tipos de sonda com localizações e critérios de interpretação variáveis.

Em relação às populações estudadas e respetivas amostras selecionadas, verificou-se que 15 dos estudos eram controlados, e apenas 2 comportavam amostras com número superior a 50 elementos. Tanto o RGE como a RSC são entidades muito frequentes, e para perceber se há realmente uma associação entre ambos ou apenas uma coincidência de ocorrências é imprescindível, para futuros estudos, a comparação com grupos controlo, e a utilização de amostras estatisticamente representativas da população.

1) prevalência da coocorrência de refluxo gástrico e RSC

A prevalência reportada de RFL em doentes com RSC variou entre 29% e 76%. Esta variação pode ser explicada pelas diferentes definições de RGE e RS e pela pequena dimensão das amostras utilizadas (entre 20 e 40 elementos), com exceção de um estudo que envolveu 1878 indivíduos saudáveis.

No que diz respeito à prevalência tendo em conta uma perspetiva sintomatológica, a presença de sintomas de RGE em doentes com RSC variou entre 26% e 73%. Quatro estudos utilizaram a escala SNOT-20 para quantificar a sintomatologia sinusal: 1) um estudo aplicou-a a indivíduos com RSC e a controlos, e percebeu que os indivíduos com RSC tinham um pior score sintomático; 2) um segundo estudo avaliou indivíduos saudáveis, e verificou que aqueles com sintomas nasossinusais tinham um mau score sintomático, mas que este era ainda pior naqueles que tinham sintomas nasossinusais e de refluxo, simultaneamente; 3) dois estudos avaliaram indivíduos com RGE, mas obtiveram resultados diferentes: no primeiro, não controlado, o SNOT-20 foi considerado normal para todos os doentes, e no segundo, comparativamente aos controlos saudáveis, os doentes com RGE obtiveram uma pior média na mesma avaliação, numa diferença estatisticamente significativa. Mais uma vez torna-se muito difícil chegar a conclusões com base em dados tão diferentes e sem qualquer padrão de repetição que nos faça reconhecer, realmente, o quanto poderá o RGE influenciar estes scores.

De salientar que a avaliação de sintomas acarreta sempre vários erros: 1) os sintomas de refluxo e de RSC são muitas vezes intermitentes, e poderiam não estar presentes na altura do questionário; 2) um mesmo sintoma é interpretado e valorizado de uma forma diferente por cada pessoa, podendo ser omitido ou exagerado; 3) a aplicação de diferentes escalas de avaliação de sintomas implica diferentes avaliações de um mesmo paciente.

2) Mecanismos fisiopatológicos

No que diz respeito aos mecanismos fisiopatológicos que pretendem justificar uma possível relação entre o refluxo do conteúdo gástrico e o surgimento de manifestações nasossinusais, são atualmente discutidas três hipóteses: a) efeito direto do refluxo sobre a mucosa; b) estimulação vagal esofágica; c) ação local da *H. pylori*.

a) Efeito direto do refluxo na mucosa

O primeiro mecanismo proposto admite que o efeito do refluxo ácido ou básico diretamente sobre a mucosa nasal possa provocar uma resposta inflamatória da qual resulta edema, disfunção mucociliar e obstrução dos ostia sinusais, dificultando a drenagem e aumentando a estase sinusal, o que facilita a criação de condições para a proliferação intrassinusal de microorganismos. Um dos fatores que torna esta hipótese plausível é a falta de mecanismos de proteção da mucosa nasossinusal contra o refluxo, contrariamente ao que acontece no esófago, que embora desprovido das características antirrefluxo do estômago, possui mecanismos importantes como um epitélio estratificado, já anteriormente discutido; a

clearance promovida pelo peristaltismo e a neutralização do pH pela saliva.

Para avaliar esta hipótese, a informação foi colhida no sentido de perceber qual o nível atingido pelo refluxo no esófago, e se este conseguirá, realmente, alcançar a mucosa nasal.

Dos estudos avaliados, 6 referiram um atingimento faríngeo do refluxo que se verificou entre 34 e 95% dos indivíduos, valores que foram sempre superiores aos do controlo (quando existente) numa diferença sempre estatisticamente significativa. Apenas 3 estudos avaliaram o refluxo ao nível da nasofaringe, sendo apenas um deles controlado. Considerando os episódios de RNF com $\text{pH} < 4$, a sua prevalência nas amostras avaliadas variou entre 1 e 39%. No único estudo controlado esta diferença (39% vs 7%) foi estatisticamente significativa. A variabilidade metodológica poderá justificar tal disparidade de valores, tendo em conta que foram utilizadas diferentes sondas e diferentes locais e métodos de leitura. Para além disso, nem todos os estudos excluíram as leituras obtidas nos períodos prandiais e as populações estudadas poderão ter diferentes padrões de alimentação que propiciem a uma maior ocorrência de refluxo. De salientar que o estudo de Pincus et al¹² comparou uma amostra com um grupo controlo histórico, e portanto sem as mesmas características basais. Por outro lado, é importante referir que as avaliações do RNF foram sempre realizadas com um sensor nasofaríngeo e um sensor esofágico, permitindo a confirmação de que uma descida no pH nasofaríngeo fosse sempre precedida por uma descida no pH esofágico, permitindo a exclusão de artefactos relacionados com o período prandial ou com secreções nasais. Para além da pH-metria de 24h, Ozmen et al.²³ e Dinis et al.²⁴ optaram, ainda, por avaliar a extensão do refluxo através da deteção de pepsina no lavado nasal e durante a cirurgia sinusal, respetivamente. A justificação para este procedimento advém do conhecimento de que o refluxo pode acontecer e causar lesão a $\text{pH} > 4$ não sendo, no entanto, detectado na pH-metria, mas que a pepsina, por se encontrar ativa nesses mesmos níveis de pH, pode ser detetada. Assim, surge a hipótese de esta enzima poder ser utilizada como marcador da presença e localização de refluxo.²³ O primeiro estudo apresentado demonstrou que a presença de pepsina no grupo em estudo era superior ao grupo controlo (82% vs 50%, $P=0,014$), mas no segundo não foi detetada pepsina na mucosa nasal em níveis superiores ao do sangue. Com apenas dois estudos, e com métodos de avaliação diferentes, não é possível garantir que a pesquisa de pepsina seja um teste sensível para o objetivo proposto.

Em estudos anteriores foi reportada a presença de pepsina em secreções pulmonares, tecido laríngeo e ouvido médio.¹⁰

Avaliando a hipótese de disfunção mucociliar provocada pela ação direta do ácido na mucosa nasal, Delehay et al¹⁸ e Durmus et al²⁹ verificaram que o tempo de clearance mucociliar se encontrava prolongado em doentes com RGE. No entanto, não foram avaliados doentes com RSC concomitante.

b) Estimulação vagal esofágica

A segunda teoria envolve um mecanismo mediado pela

estimulação vagal do esófago provocada pelo contato com o conteúdo ácido, a qual levaria a uma resposta inflamatória ao nível nasossinusal, com edema da mucosa e bloqueio da normal drenagem. Os estudos apresentados nesta revisão evidenciam uma resposta nasossinusal a um estímulo vagal ao nível esofágico. Mais estudos são necessários para esta hipótese que se mantém plausível, e que justificaria a RS em doentes com baixa incidência de episódios de RNF.

c) Ação local da *Helicobacter pylori*

O *H. pylori* foi identificado em diversos tecidos anatomicamente próximos dos seios perinasais, nomeadamente na placa dentária, nas amígdalas e nos adenoides, levantando a hipótese de transmissão direta da bactéria destes tecidos para a mucosa nasossinusal.³⁰

Morinaka et al²⁶ identificaram 18% de indivíduos com *H. pylori* nos seios perinasais, um valor mais baixo que Ozdek et al²⁵ que identificaram a bactéria em 33% dos indivíduos estudados. Dinis et al, por sua vez, documentaram que a *H. pylori* era encontrada tanto na mucosa inflamada como na saudável, sem uma diferença estatisticamente significativa.²⁴ Destes estudos, todos eles de pequenas dimensões, apenas o primeiro realizou pesquisa de *H. pylori* gástrica para comparação dos resultados, garantindo um menor número de falsos positivos. Mais uma vez, estudos com amostras maiores são necessários, preferencialmente complementados com pesquisa na mucosa gástrica.

3) Terapêutica médico-cirúrgica antirrefluxo e o outcome nasossinusal

No que diz respeito aos efeitos da terapêutica antirrefluxo, apenas dois estudos em adultos foram obtidos da pesquisa realizada, ambos com resultados modestos na melhoria dos sintomas nasossinuais. Várias razões poderão justificar tais resultados, das quais: 1) ambos utilizaram amostras pequenas; 2) Pincus et al utilizaram IBP 1 vez por dia durante 1 mês, enquanto DiBaise et al utilizaram IBP 1 vez por dia durante 3 meses, sendo que a American Gastroenterological Association recomenda que doentes com sintomas extraesofágicos de refluxo cumpram uma terapêutica com IBP 2 vezes ao dia, durante 2 meses.^{12,16}

Quanto aos adultos, estudos mais completos necessitam ser feitos, com amostras maiores e com uma avaliação pré e pós tratamento que inclua, não só a avaliação sintomatológica, mas também a pH-metria e a endoscopia alta.

CONCLUSÕES

A literatura publicada até à data oferece um suporte científico fraco, mas com uma tendência positiva, para a potencial associação entre RSC e RGE/RFL. Várias abordagens poderão estar na fonte desta falta de evidência, nomeadamente a utilização de amostras populacionais pequenas; a realização de estudos não controlados; a não uniformidade dos meios complementares de diagnóstico utilizados e as diferenças na interpretação dos seus resultados. A padronização dos

métodos e critérios de diagnóstico é um ponto imprescindível em estudos futuros, de forma a fortalecer e a tornar mais fácil o discernimento e a comparação da evidência científica disponível.

Referências bibliográficas

- Barros E, Silva A, Sousa Vieira A, Carla André, et al. Avaliação da prevalência e caracterização da rinossinusite nos cuidados de saúde primários em Portugal. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial* 2012;50:5-12.
- Schiller JS, Lucas JW, Ward BW, Peregoy JA. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010. *Vital Health Stat* 2012(252):1-207.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
- Holmes MD, Stewart T, Wolff MD, Harold C, Woff MD, Helen Goodwell BS. The nose: An experimental study of reactions within the nose in human subjects during varying life experiences. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1950;144(6):508-08.
- Conreiras MJBPN. Uma observação sobre a prevalência de algumas doenças crônicas em Portugal continental. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Observatório Nacional de Saúde (ONSA), 2005.
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127(1):32-5.
- Koufman JA, Belafsky PC, Bach KK, Daniel E, Postma GN. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002;112(9):1606-9.
- Trudgill KBN. Guidelines for oesophageal manometry and pH monitoring. *British Society of Gastroenterology Guidelines in Gastroenterology* 2006.
- Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, Tang AL, Zehetner J, Leers JM, et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. *J Gastrointest Surg* 2009;13(8):1422-9.
- Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a marker of extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119(3):203-8.
- Dibaise JK, Sharma VK. Does gastroesophageal reflux contribute to the development of chronic sinusitis? A review of the evidence. *Dis Esophagus* 2006;19(6):419-24.
- Pincus RL, Kim HH, Silvers S, Gold S. A study of the link between gastric reflux and chronic sinusitis in adults. *Ear Nose Throat J* 2006;85(3):174-8.
- DeGaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005;115(6):946-57.
- Jecker P, Orloff LA, Wohlfeil M, Mann WJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux (EER) and recurrent chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263(7):664-7.
- Wong IW, Omari TI, Myers JC, Rees G, Nair SB, Jamieson GG, et al. Nasopharyngeal pH monitoring in chronic sinusitis patients using a novel four channel probe. *Laryngoscope* 2004;114(9):1582-5.
- DiBaise JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):843-50.
- Pasic TR, Palazzi-Churas KL, Connor NP, Cohen SB, Levenson GE. Association of extraesophageal reflux disease and sinonasal symptoms: prevalence and impact on quality of life. *Laryngoscope* 2007;117(12):2218-28.
- Delehay E, Dore MP, Bozzo C, Marni L, Delitala G, Meloni F. Correlation between nasal mucociliary clearance time and gastroesophageal reflux disease: our experience on 50 patients. *Auris Nasus Larynx* 2009;36(2):157-61.
- Katle EJ, Hart H, Kjaergaard T, Kvaloy JT, Steinsvag SK. Nose- and sinus-related quality of life and GERD. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(1):121-5.
- Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121(6):725-30.
- Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1999;13(3):197-202.
- Loehrl TA, Samuels TL, Poetker DM, Toohill RJ, Blumin JH, Johnston N. The role of extraesophageal reflux in medically and surgically refractory rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2012;122(7):1425-30.
- Ozmen S, Yucel OT, Sinici I, Ozmen OA, Suslu AE, Ogretmenoglu O, et al. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2008;118(5):890-4.
- Dinis PB, Subtil J. Helicobacter pylori and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(1):67-72.
- Ozdek A, Cirak MY, Samim E, Bayiz U, Safak MA, Turet S. A possible role of Helicobacter pylori in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope* 2003;113(4):679-82.
- 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):1557-63.
- Wong IW, 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):255-9.
- Loehrl TA, Smith TL, Darling RJ, Torrico L, Prieto TE, Shaker R, et al. Autonomic dysfunction, vasomotor rhinitis, and extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(4):382-7.
- Durmus R, Naiboglu B, Tek A, Sezikli M, Cetinkaya ZA, Toros SZ, et al. Does reflux have an effect on nasal mucociliary transport? *Acta Otolaryngol* 2010;130(9):1053-7.
- Nabwera HM, Logan RP. Epidemiology of Helicobacter pylori: transmission, translocation and extragastric reservoirs. *J Physiol Pharmacol* 1999;50(5):711-22.