



ARTIGO ORIGINAL

Clinical and polysomnographic predictors of laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnea syndrome[☆]



Fábio Azevedo Caparroz^{a,b,c,d}, Milena de Almeida Torres Campanholo^{b,c,d},
Caroline Gomez Regina^e, Sung Woo Park^{d,e,f}, Leonardo Haddad^{g,d,g,h,i,*},
Luís Carlos Gregório^{d,h} e Fernanda Louise Martinho Haddad^{d,h,j,k}

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), Fellowship em Rinologia, São Paulo, SP, Brasil

^b Associação Médica Brasileira (AMB), Certificação em Medicina do Sono, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), Programa de Pós-Graduação em Medicina em Otorrinolaringologia, São Paulo, SP, Brasil

^d Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço - Setor de Rinologia, São Paulo, SP, Brasil

^e Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), Medicina, São Paulo, SP, Brasil

^f Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), Ambulatório de Laringologia, São Paulo, SP, Brasil

^g Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), Ambulatório de Disfagia do Setor de Laringe e Voz, São Paulo, SP, Brasil

^h Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), Medicina em Otorrinolaringologia, São Paulo, SP, Brasil

ⁱ Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço - Setor de Laringe, São Paulo, SP, Brasil

^j Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (ABORLCCF), Departamento de Medicina do Sono, São Paulo, SP, Brasil

^k Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço - Ambulatório de Distúrbios do Sono, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 12 de junho de 2017; aceito em 15 de março de 2018

Disponível na Internet em 12 de julho de 2019

KEYWORDS

Obstructive sleep apnea;

Abstract

Introduction: Obstructive sleep apnea syndrome and laryngopharyngeal reflux are diseases with a high prevalence in the overall population; however, it remains unclear whether they are diseases with the same risk factors present in the same populations or if there is any association between them.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.03.007>

[☆] Como citar este artigo: Caparroz FA, Campanholo MA, Regina CG, Park SW, Haddad L, Gregório LC, et al. Clinical and polysomnographic predictors of laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:408–15.

* Autor para correspondência.

E-mail: haddadleonardo1@gmail.com (L. Haddad).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Gastroesophageal reflux;
Laryngopharyngeal reflux

Objectives: To evaluate and determine the prevalence of laryngopharyngeal reflux in patients with moderate and severe obstructive apnea syndrome and also to determine its predictive factors.

Methods: Historical cohort, cross-sectional study of patients aged 18–70 years, referred to a tertiary service Otorhinolaryngology outpatient clinic with a polysomnographic diagnosis of moderate or severe obstructive sleep apnea syndrome. The reflux symptom index questionnaire and the reflux finding score at indirect videolaryngoscopy were applied to the assessed population, considering the inclusion and exclusion criteria.

Results: Fifty-six patients were evaluated, of which 64.3% had a positive laryngopharyngeal reflux (positive reflux symptom index and/or positive endolaryngeal reflux finding score). Body mass index was a predictor of reflux presence in this group of patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. In patients with positive score for endoscopic findings and reflux symptom index (12.3%), there was a trend toward significance for a higher mean apnea–hypopnea index and a higher percentage of sleep time with oxyhemoglobin saturation below 90% ($p = 0.05$).

Conclusion: The prevalence of laryngopharyngeal reflux was higher in this group of patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome, and the body mass index was a predictor of laryngopharyngeal reflux in these patients. There was a trend toward greater oxyhemoglobin desaturation in patients with a positive score for reflux symptoms index (RSI) and reflux finding score (RFS).

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Apneia obstrutiva do sono;
Refluxo gastroesofágico;
Refluxo laringofaríngeo

Avaliação do refluxo laringofaríngeo na síndrome da apneia obstrutiva do sono

Resumo

Introdução: A síndrome da apneia obstrutiva do sono e o refluxo laringofaríngeo são doenças com alta prevalência na população em geral. No entanto, ainda não está claro se são doenças com os mesmos fatores de risco presentes nas mesmas populações ou se há alguma relação entre elas.

Objetivo: Avaliar e determinar a prevalência de refluxo laringofaríngeo em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva moderada e acentuada, bem como determinar os fatores preditivos de refluxo nesses pacientes.

Método: Estudo de coorte histórica com corte transversal de pacientes entre 18 e 70 anos, encaminhados a um ambulatório de Otorrinolaringologia em serviço terciário, com diagnóstico polissonográfico de síndrome da apneia obstrutiva do sono moderada ou acentuada. Foram aplicados o questionário *Reflux Sympton Index* e o escore de achados endolaríngeos por meio de videolaringoscopia indireta na população estudada, respeitando os critérios de inclusão e exclusão.

Resultados: Foram avaliados 56 pacientes, dos quais 64,3% apresentaram refluxo laringofaríngeo (*Reflux Sympton Index* positivo e/ou *Reflux Finding Score* positivo). O índice de massa corpórea foi fator preditor da presença de refluxo laringofaríngeo nesse grupo de pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono moderada e acentuada. Nos pacientes cujos *Reflux Sympton Index* e o escore de achados endolaríngeos foram positivos (12,3%), houve uma tendência à significância para maior índice de apneia e hipopneia e maior porcentagem do tempo de sono com saturação de oxi-hemoglobina abaixo de 90% ($p = 0,05$).

Conclusão: A prevalência de refluxo laringofaríngeo foi alta nesse grupo de pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono moderada e acentuada e o índice de massa corpórea foi fator preditor de refluxo nesses pacientes. Houve uma tendência a maior dessaturação de oxi-hemoglobina em pacientes com “índice de sintomas de refluxo” e escore de achados endolaríngeos positivos.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e o refluxo laringofaríngeo (RLF) são doenças com alta prevalência na população em geral, chegam a 2%-4% e 20%-40% na população adulta, respectivamente.^{1,2} Ambas levam a um impacto importante na qualidade de vida e ao aumento na morbidade nos indivíduos afetados.^{1,2} No entanto, apesar de sua associação ser sugerida na literatura, não está claro se sua correlação existe de fato ou se são doenças com os mesmos fatores de risco e coexistentes nas mesmas populações.³⁻⁵

Há diversas teorias que dão suporte à associação entre refluxo laringofaríngeo e SAOS, as principais baseiam-se na inflamação e redução do calibre das vias aéreas superiores pelo contato prolongado do conteúdo gastroduodenal na faringe e laringe.⁴ Além disso, ambas as doenças compartilham a obesidade como importante fator de risco, podem justificar a apneia e o refluxo em um mesmo indivíduo pela redução da permeabilidade das vias aéreas superiores e o aumento da pressão intra-abdominal.⁴

Sabe-se que o sono diminui a efetividade do esfíncter esofágico superior (EES) em atuar como barreira contra o refluxo laringofaríngeo, particularmente durante o sono de ondas lentas. A pressão do EES varia também com a respiração, com valores mínimos durante a expiração. Já a pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI), por sua vez, também é mínima durante a expiração, mas não é afetada pelos estágios do sono.⁶

Em um recente estudo feito no Brasil, a prevalência de sinais e sintomas sugestivos de refluxo laringofaríngeo em adultos com SAOS foi de 89%, significativamente maior em indivíduos obesos.⁷ No entanto, ainda há uma carência de estudos populacionais que avaliem essa correlação e prevalência entre as doenças.

O objetivo do presente estudo é avaliar e determinar a prevalência do refluxo laringofaríngeo (RLF) em pacientes diagnosticados com síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) moderada e acentuada.

Método

Foi feito estudo clínico de coorte histórica com corte transversal de pacientes entre 18 e 70 anos, encaminhados a um ambulatório de otorrinolaringologia em serviço terciário, com diagnóstico polissonográfico de síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) moderada ou acentuada de acordo com os critérios da última classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (*International Classification Sleep Disorders - 2014*). Os pacientes procuraram o ambulatório com queixa primária de roncos e/ou sonolência excessiva diurna (SED) e, após diagnóstico clínico e polissonográfico de SAOS moderada ou acentuada, foram submetidos a avaliação e pesquisa de refluxo laringofaríngeo (RLF), por meio de escores padronizados de sinais e sintomas dessa última condição.

Os pacientes foram submetidos à polissonografia de noite inteira. O polígrafo usado foi o EMBLA[®] S7000 (Embla Systems, Inc., Broomfield, CO, USA), com monitoração do eletroencefalograma, eletromiograma (região mentoniana e músculos tibiais anteriores), eletrocardiograma, fluxo aéreo (cânula nasal associada a transdutor de pressão e termistor

Índice de Sintomas de Refluxo		0 = Sem queixas 5 = Queixa grave					
No último mês, como foi afetado pelos seguintes problemas		0	1	2	3	4	5
Problemas com a voz		0	1	2	3	4	5
Pigarro		0	1	2	3	4	5
Excesso de secreção na garganta		0	1	2	3	4	5
Dificuldade de engolir comida ou líquido		0	1	2	3	4	5
Tosse depois de comer ou deitar		0	1	2	3	4	5
Crises de sufocação		0	1	2	3	4	5
Tosse irritante		0	1	2	3	4	5
Sensação de bola na garganta		0	1	2	3	4	5
Queimação, dor no peito, indigestão, ou sensação de ácido do estômago subindo para a garganta		0	1	2	3	4	5

Figura 1 Índice de Sintomas de Refluxo – *Reflux Symptom Index (RSI)*.

oronasal), esforço respiratório (tórax e abdome), saturação periférica de oxi-hemoglobina (SpO₂), ronco e posição corporal. O estagiamento do sono foi feito de acordo com os critérios propostos por Rechtschaffen & Kales⁸ e os despertares foram feitos de acordo com os critérios da *American Sleep Disorders Association (ASDA)*.⁹ A análise dos eventos respiratórios foi feita de acordo com os critérios propostos pela *American Academy of Sleep Medicine (AASM)*.¹⁰

Foram excluídos os pacientes em uso de inibidor de bomba de prótons (IBPs) ou outras medicações gástricas nos últimos 30 dias, submetidos a cirurgias esofágicas prévias, com doenças clínicas e/ou psiquiátricas descompensadas, usuários de álcool ou outras substâncias psicoativas, em uso de medicações sedativas (que possam alterar o tônus esofágico) e com doenças neuromusculares. Também foram excluídos pacientes que já estavam em uso de terapia de pressão positiva na via aérea (CPAP) nos últimos três meses.

O estudo foi submetido e aprovado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição/Plataforma Brasil sob o número 195196 (CAAE 35375814.0.0000.5505).

A participação no estudo foi voluntária. Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição.

Foram aplicados o questionário sobre sintomas de refluxo laringofaríngeo – *Reflux Symptom Index (RSI)* (fig. 1), sempre pelo mesmo examinador, e a Escala de Achados Endolaringeos de Refluxo (EAER) ou *Reflux Finding Score (RFS)* (fig. 2), após laringoscopia indireta com nasofibroscópio flexível Machida 3,2 mm. Em uma tentativa de diminuir a subjetividade da Avaliação da Escala de Achados Endolaringeos de Refluxo (EAER ou RFS), o exame foi feito sempre por dois laringologistas, que conjuntamente pontuaram para cada parâmetro considerado no escore RFS. O tempo máximo entre a polissonografia e avaliação clínica com a aplicação dos questionários e da laringoscopia indireta foi de seis meses.

Foram considerados portadores de refluxo laringofaríngeo os indivíduos que apresentarem nota acima de 13 no RSI e/ou nota acima de 7 no RFS, conforme os trabalhos de descrição original dos escores.^{11,12} O questionário e a escala

Escala de Achados Endolaringeos de Refluxo (EAER)				
Edema subglótico	0 – ausente / 2 – presente			
Obliteração dos ventrículos	Parcial – 2 pontos		Completa – 4 pontos	
Eritema/Hiperemia	Somente das aritenóides – 2		Difuso – 4	
Edema de pregas vocais	Leve – 1	Moderado – 2	Grave – 3	Polipoide – 4
Edema laríngeo difuso	Leve – 1	Moderado – 2	Grave – 3	Obstrutivo – 4
Hipertrofia de região interaritenóidea	Leve – 1	Moderado – 2	Grave – 3	Obstrutivo – 4
Granuloma/Tecido de granulação	Ausente – 0 / Presente – 2			
Muco endolaringeo espesso	Ausente – 0 / Presente – 2			

Figura 2 Escala de Achados Endolaringeos de Refluxo (EAER) - *Reflux Finding Score* (RFS).

foram traduzidos, adaptados e validados para o português brasileiro¹³⁻¹⁵ e sua versão final é mostrada nas figuras 1 e 2.

Análise estatística

Foi feita no programa SPSS (versão 19.0 para Windows). Para a verificação da normalidade das variáveis foi usado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para verificação da homogeneidade das variáveis entre os grupos foi usado o teste de Levene.

A análise descritiva das variáveis contínuas foi representada por médias \pm desvio-padrão, foi feita a comparação das variáveis pelo Teste do Modelo Linear Geral (GLM) para os dados de distribuição normal. E para os dados com distribuição não paramétrica, foi usado o teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$).

A correlação de Pearson foi feita para análises preliminares. Os modelos de regressão logística foram usados para a análise dos fatores preditores para o refluxo (RFL) e a presença concomitante do RFS e RSI.

As variáveis categóricas foram representadas por frequência relativa (porcentagem) e foi usado o teste do qui-quadrado para a comparação entre os grupos. O valor de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Resultados

Foram avaliados 59 pacientes, 33,9% do sexo feminino e 66,1% do masculino. Foram excluídos três pacientes das análises estatísticas por falhas no preenchimento dos dados (prontuários incompletos). A média de idade dos pacientes avaliados foi de 49 ± 11 anos e a média do Índice de Massa Corporal (IMC) foi de $31,8 \pm 4,7$ kg/m². A média do IAH foi $52,0 \pm 30,6$ eventos/h, da saturação mínima da oxi-hemoglobina $75,2 \pm 20,7\%$ e a porcentagem média do tempo total de sono com saturação da oxi-hemoglobina abaixo de 90% foi $73 \pm 9,7\%$. Considerando como critério de positividade para refluxo laringofaríngeo o escore > 13 no instrumento RSI ou escore > 7 no RFS, conforme classificação dos trabalhos de descrição originais, observamos que 64,3% dos pacientes podem ser considerados como portadores de refluxo laringofaríngeo (RSI ou RFS positivos). Entretanto, ao considerarmos RSI e RFS positivo para esse diagnóstico, encontramos uma porcentagem significativamente mais baixa da amostra de 12,5%.

Verificou-se que a porcentagem de pacientes com RSI positivo foi de 37,9%, o escore médio foi de $13,7 \pm 9$; a

porcentagem de pacientes com RFS positivo foi de 38,6%, e o escore médio, $6,9 \pm 3,9$.

Não foram verificadas diferenças com significância estatística nos parâmetros clínicos e polissonográficos avaliados entre os grupos de pacientes que pontuaram positiva e negativamente para refluxo laringofaríngeo nos questionários RSI e RFS quando avaliados isoladamente.

Quando comparados os grupos de pacientes portadores e não portadores de refluxo laringofaríngeo segundo critério de RSI ou RFS positivos, observou-se que o IMC foi maior com significância estatística ($p = 0,03$) no grupo de pacientes com refluxo (tabela 1) e também foi maior com significância estatística no grupo de pacientes que pontuou positivamente em ambos os instrumentos ($p = 0,02$) (tabela 2).

No grupo de pacientes que apresentaram concomitantemente RSI e RFS positivos (12,5%), houve uma tendência à significância ($p = 0,05$ – teste de Mann-Whitney) para maior índice de apneia e hipopneia e maior porcentagem do tempo de sono com saturação de oxi-hemoglobina abaixo de 90% (tabela 3).

Não houve diferenças quanto ao sexo quando comparados os grupos.

Por meio da regressão logística verificou-se que o IMC foi fator preditor da presença de refluxo laringofaríngeo (considerando critério RSI ou RFS positivos) (tabela 3) em pacientes com a síndrome da apneia obstrutiva do sono moderada a grave, o acréscimo de risco de ser portador de refluxo foi cerca de 30% maior com o aumento do IMC (IC 95%: 1,050–1,599). Porém, não foram identificados preditores quando avaliada presença de refluxo laringofaríngeo conforme critério de ambos os instrumentos RSI e RFS positivos (tabela 4).

Discussão

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição de alta prevalência na população em geral e definida como sintomas e/ou complicações causadas pelo retorno do conteúdo gástrico e/ou duodenal para o esôfago e/ou trato aerodigestivo superior. Pirose retroesternal e regurgitação ácida são os sintomas mais característicos da doença e, uma vez presentes, podem estabelecer seu diagnóstico sem a necessidade de exames complementares. Entre os sintomas extraesofágicos da DRGE estão os distúrbios do sono, dor torácica, tosse, pigarro, asma e erosões dentárias.^{1,3}

Jaspersen et al., em um estudo que incluiu 6.215 pacientes com DRGE, as manifestações extraesofágicas foram observadas em 32,8%. Nesse mesmo estudo, a duração da doença por um período maior do que um ano e o tabagismo estiveram associados de forma estatisticamente significativa com a presença de manifestações extraesofágicas da doença.¹¹ Paralelamente, a DRGE tem sido diagnosticada com frequência em pacientes com SAOS.¹⁶

O termo refluxo laringofaríngeo (*laryngopharyngeal reflux*) começou a ser usado após uma conferência em New Orleans, Louisiana, Estados Unidos, em setembro de 1995, por Koufman et al.¹⁷ Participaram do consenso otorrinolaringologistas, gastroenterologistas e pneumologistas. O relatório do consenso foi publicado em 1996 e estabelecia as diferenças iniciais entre RLF e RGE:

Tabela 1 Dados descritivos da amostra de acordo com a classificação RFL (RSI ou RFS positivos)

Variáveis numéricas	RFL - (n = 20) Média ± DP	RFL + (n = 36) Média ± DP	p	Tamanho do efeito	Poder observado
Idade (anos)	50,0 ± 14,2	48,7 ± 10,5	0,70	0,003	0,06
IMC (kg/m ²)	30 ± 3,2	32,8 ± 5,3	0,03 ^a	0,08	0,57
CC (cm)	41,6 ± 4,1	41,5 ± 9,9	0,97	0,00	0,05
IDH	27,6 ± 13,3	37,9 ± 32,9	0,19	0,03	0,24
IAH/h	41,9 ± 20,7	57,5 ± 34,9	0,07	0,05	0,43
Sat. O ₂ mín. (%)	75,2 ± 7,4	72,1 ± 10,6	0,27	0,02	0,19
% Sat < 90%	15,5 ± 16,9	20,9 ± 22,1	0,38	0,01	0,13

% Sat < 90%, porcentagem de saturação da oxihemoglobina abaixo de 90%; CC, circunferência cervical; IAH, índice de apneia e hipopneia por hora de sono; IDH, índice de despertares por hora de sono; IDR, índice de distúrbio respiratório por hora de sono; IMC, índice de massa corpórea; p, nível de significância estatístico; RFL, refluxo faringo-laríngeo; RFS, *Reflux Finding Score*; RSI, *Reflux Symptom Index*; Sat, O₂ mín., saturação mínima da oxi-hemoglobina.

^a Teste (General Linear Model), p < 0,05.

Tabela 2 Dados descritivos da amostra de acordo com a classificação RSI E RFS positivos

Variáveis numéricas	Outros (n = 49) Média ± DP	RSI e RFS + (n = 7) Média ± DP	p	Tamanho do efeito	Poder observado
Idade (anos)	50,0 ± 12,0	43,3 ± 8,4	0,16	0,03	0,27
IMC (kg/my)	31,8 ± 4,5	31,3 ± 7,1	0,74	0,02 ^a	0,05
CC (cm)	41,5 ± 4,5	41,5 ± 6,6	0,87	0,00	0,05
IDH	30,8 ± 22,5	58,0 ± 48,4	0,14	0,10	0,69
IAH/h	48,6 ± 27,9	75,0 ± 44,8	0,05 ^a	0,07	0,56
Sat. O ₂ mín. (%)	74,2 ± 9	66,8 ± 11,8	0,10	0,01	0,17
% Sat < 90%	17,3 ± 18,9	40,9 ± 30,5	0,05 ^a	0,06	0,48

% Sat < 90%, porcentagem de saturação abaixo de 90%; CC, circunferência cervical; IAH, índice de apneia e hipopneia por hora de sono; IDH, índice de despertares por hora de sono; IDR, índice de distúrbio respiratório por hora de sono; IMC, índice de massa corpórea; p, nível de significância estatístico; RFL, refluxo faringo-laríngeo; RSI, *Reflux Symptom Index*; Sat. O₂ mín., saturação mínima da oxi-hemoglobina.

^a p < 0,05.

Tabela 3 Fatores preditores para o RFL (RSI ou RFS positivos)

	B	p	Exp (B)	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Idade (anos)	0,027	0,457	1,027	0,957	1,102
IMC (kg/m ²)	0,259	0,016 ^a	1,296	1,050	1,599
Sexo feminino	-0,714	0,438	0,490	0,080	2,979
IAH	0,036	0,071	1,037	0,997	1,079
Sat. O ₂ mín. (%)	0,023	0,687	1,024	0,914	1,146
% Sat < 90%	-0,011	0,706	0,989	0,936	1,045

% Sat < 90%, porcentagem de saturação abaixo de 90%; B, coeficiente de regressão logística; Exp (B), razão de chances estimada; IAH, índice de apneia e hipopneia por hora de sono; IC 95%, intervalo de confiança 95%; IDR, índice de distúrbio respiratório por hora de sono; IMC, índice de massa corpórea; p, nível de significância estatística; RFL, refluxo faringolaríngeo; RFS, *Reflux Finding Score*; RSI, *Reflux Symptom Index*; Sat. O₂ mín., saturação mínima da oxihemoglobina.

^a Regressão logística, p < 0,05.

1. Em relação aos sintomas: muitos pacientes com RLF não apresentam dispepsia. Sintomas comuns incluem pigarro, globus faríngeo, halitose, tempo de aquecimento vocal prolongado, dores de garganta frequentes, tosse crônica, asma, entre outros;
2. Em relação à periodicidade dos sintomas: pacientes com RLF apresentam sintomas intermitentes, muitas vezes não são diários;
3. Em relação ao período do dia e à posição corporal em que os episódios de refluxo ocorrem: pacientes com RLF

Tabela 4 Fatores preditores para o RFS e RSI positivos

	B	p	Exp (B)	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Idade (anos)	-	0,999	1,000	0,857	1,167
IMC kg/m ²	0,139	0,442	1,149	0,806	1,637
Sexo feminino	-1,549	0,427	0,212	0,005	9,726
IAH	0,016	0,645	1,016	0,950	1,087
Sat. O ₂ mín (%)	-0,041	0,706	0,960	0,774	1,189
% Sat < 90%	0,025	0,566	1,025	0,941	1,117

% Sat < 90%, porcentagem de saturação abaixo de 90%; B, coeficiente de regressão logística; Exp (B), razão de chances estimada; IAH, índice de apneia e hipopneia por hora de sono; IC 95%, intervalo de confiança 95%; IDR, índice de distúrbio respiratório por hora de sono; IMC, índice de massa corpórea; p, nível de significância estatística; RFS, *Reflux Finding Score*; RSI, *Reflux Symptom Index*; Sat. O₂ mín, saturação mínima da oxihemoglobina.

apresentam episódios de refluxo durante o dia e em pé (*upright daytime refluxers*), ao passo que pacientes com RGE apresentam episódios de refluxo durante a noite e em posição supina (*nocturnal supine refluxers*);¹⁸

- Em relação à motilidade gastrointestinal e à presença de lesões e/ou alterações esofágicas: nos pacientes com RLF, não há dismotilidade e/ou esofagite;¹⁸
- Em relação à fisiopatogenia: o RLF tem relação com uma disfunção do esfíncter esofágico superior (EES), ao passo que o RGE tem relação com os episódios de relaxamento transitórios do esfíncter esofágico inferior (EEI);⁶
- Em relação ao tratamento: o RLF normalmente requer doses maiores de inibidores de bomba de prótons (IBPs) para controle dos sintomas em relação ao RGE.¹⁷

No entanto, muitas vezes as duas condições podem estar associadas em um mesmo indivíduo. O RLF tem sido identificado em aproximadamente 50% dos pacientes com diagnóstico de DRGE.¹⁹ Alguns autores chegaram a incluir no diagnóstico de refluxo laringofaríngeo a presença de três ou mais eventos de refluxo na faringe com Ph < 5, registrado por pHmetria de 24 horas de duplo-probe.¹⁹ Um dos problemas associados a esse critério diagnóstico é o fato de a pHmetria detectar somente a presença dos refluxos ácidos e não detectar a presença de refluxo alcalino. Nesse sentido, tem-se preconizado o uso da pHmetria-impedanciometria como um método mais preciso de diagnóstico. Entretanto, mesmo com esse método diagnóstico, nem sempre durante a monitoração o paciente apresentará episódios de refluxo suficientes para o diagnóstico, muitas vezes originalmente relacionados a hábitos de vida que não estiveram presentes durante o exame.²⁰

Mesmo os estudos mais recentes que mostraram não haver um padrão-ouro para o diagnóstico de RLF ou concordância entre os métodos diagnósticos,⁵ consideramos o fato de os pacientes em nosso estudo não terem sido submetidos a pHmetria-impedanciometria para efeitos comparativos, um fator limitante do trabalho.

Nesse sentido, na tentativa de se aproximar de um diagnóstico mais provável do refluxo laringofaríngeo, foi desenvolvido, em 2001, um questionário conhecido como *Reflux Symptom Index* (RSI) (fig. 1). No trabalho original da validação do questionário, 25 pacientes com diagnóstico de refluxo laringofaríngeo por pHmetria de duplo-probe (com o

probe proximal locado 1 cm superior ao esfíncter esofágico superior) foram avaliados antes do tratamento e após seis meses de uso de inibidor de bomba de prótons (IBP) administrados em duas tomadas diárias e comparados com um grupo de 25 indivíduos do Grupo Controle sem o diagnóstico de RLF. Verificou-se que a média de pontuação do RSI nos pacientes com RLF após seis meses de tratamento aproximou-se de forma estatisticamente significativa da pontuação do Grupo Controle de indivíduos assintomáticos. A média da pontuação do RSI em indivíduos assintomáticos foi de 11,6 (95% IC 9,7–13,6). Esse valor de normalidade foi significativamente menor do que em indivíduos com RLF ainda não submetidos ao tratamento, mas foi também estatisticamente similar ao valor dos indivíduos com RLF submetidos a seis meses de tratamento com IBPs. Dessa forma, concluiu-se que um valor de pontuação do RSI > 13 era compatível com o diagnóstico de RLF.¹¹ Posteriormente, o questionário foi traduzido e adaptado culturalmente para o português brasileiro.¹⁵ Em nosso trabalho, verificou-se que a porcentagem de pacientes com RSI positivo foi de 37,9%, o escore médio foi de 13,7 ± 9.

Em 2001, também foi desenvolvido outro instrumento para diagnóstico do refluxo laringofaríngeo, um escore baseado nos achados da laringoscopia indireta, conhecido como *Reflux Finding Score* (RFS) (fig. 2). No trabalho original, 40 pacientes com diagnóstico de RLF confirmado por pHmetria de duplo-probe foram avaliados com o RFS inicialmente, e após dois, quatro e seis meses de tratamento com IBPs, e comparados com um Grupo Controle de 40 indivíduos assintomáticos submetidos ao RFS.

Os escores foram pontuados por dois laringologistas independentes de maneira cega no estudo original. A média do escore do RFS para os indivíduos do grupo-controle foi de 5,2 (95% IC 3,6–6,8). A conclusão do estudo é que, para um indivíduo com escore do RFS acima de 7, há 95% de certeza do diagnóstico de refluxo laringofaríngeo.¹² Posteriormente, o RLF foi traduzido, adaptado e validado para o português brasileiro, recebeu o nome de Escore de Achados Endolaringóscopos de Refluxo (EAER).^{13,14} Em nosso estudo, verificou-se que a porcentagem de pacientes com RFS positivo foi de 38,6%, o escore médio foi de 6,9 ± 3,9. Consideramos o fato de que a análise da videolaringoscopia pelos dois laringologistas independentes não ter sido submetida a cegamento ou análise em pares um fator limitante de nosso estudo.

Pelo fato de o questionário RSI ser apenas paciente-dependente, e também pelo fato de as porcentagens encontradas entre RSI positivo (37,9%) e RFS positivo (38,6%) serem muito semelhantes em nosso estudo, acreditamos que esses achados podem se aproximar mais da realidade em pacientes com SAOS, diferentemente de outros trabalhos prévios que mostram porcentagens maiores desse dado.⁷ Além disso, optamos por considerar o diagnóstico de refluxo laringofaríngeo positivo com apenas um dos instrumentos (RFS ou RSI) positivos, assim como os resultados dos trabalhos originais de validação desses instrumentos por Belafsky et al., como já descritos acima.^{11,12} Dessa forma, a prevalência de refluxo laringofaríngeo em nosso estudo foi de 64,3%.

Belafsky et al. demonstraram que os achados indiretos de RLF, inclusive o escore do RFS, tendem a ter melhora mais lenta em relação aos sintomas de refluxo em pacientes submetidos a tratamento com IBPs durante seis meses.²¹ Isso pode ser considerado um potencial viés de nosso estudo e de outros que levam em consideração os achados laríngeos, mesmo tendo sido excluídos de nosso trabalho os pacientes em uso de IBPs.

Em relação à associação entre RFL e DRGE, sabe-se que, uma vez diagnosticado o refluxo em pacientes sintomáticos por meio do *Reflux Finding Score* (RFS ou Escore de Achados Endolaringeos) e do *Reflux Symptom Index* (RSI ou Escala de Sintomas de Refluxo), menos de 40% desses pacientes tem o diagnóstico de DRGE confirmado por métodos mais específicos, como pHmetria de 24 horas.²² Estudos recentes corroboram o fato de não haver um padrão-ouro para o diagnóstico de RLF, uma vez que não há concordância entre os métodos diagnósticos, mesmo considerando os mais precisos.^{5,23,24} A presença de sintomas e sinais clássicos de refluxo laringofaríngeo e que respondem a IBPs em muitos pacientes com pHmetria-impedanciometria normal confirma esses achados.^{23,24}

Em uma revisão sistemática recente, Karkos et al. concluíram que existe relação entre refluxo laringofaríngeo e SAOS, mas sem evidências de relação direta de causalidade.⁵ Ainda há poucos estudos bem desenhados e controlados nesse sentido. Diversos fatores podem gerar um viés nessa análise, uma vez que se trata de doenças multifatoriais influenciadas por alterações anatômicas, massa corporal e comorbidades.²⁵

Em um estudo nacional com 105 pacientes, foi encontrada uma relação entre maiores escores do RSI e a gravidade da apneia em pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²). Os valores médios de RSI no grupo de não obesos (n = 66 pacientes) foram semelhantes para SAOS leve (RSI = 11,96) e moderada/severa (RSI = 11,43). Já os valores médios do RSI no grupo de obesos (n = 39) foram estatisticamente diferentes para SAOS leve (RSI = 6,7) e moderada/severa (RSI = 11,53). A mesma relação não foi encontrada com os escores do RFS nos dois grupos, de obesos e não obesos. A conclusão desse estudo foi que pacientes obesos com SAOS moderada/accentuada têm sintomas mais severos do que pacientes não obesos. Já em pacientes não obesos, o RLF e a SAOS são fatores independentes, dado os escores similares de RSI.²⁵ Além disso, outro estudo com pHmetria de 24 horas de duplo-probe nos pacientes com SAOS mostrou que tanto o número quanto a duração dos episódios de refluxo durante o

sono correlacionam-se significativamente com a severidade da apneia.²⁶ Esses resultados vem ao encontro dos achados de nosso estudo.

Em relação aos parâmetros clínicos e polissonográficos avaliados em nosso estudo, observou-se que o IMC foi maior com significância estatística no grupo dos pacientes portadores de refluxo laringofaríngeo, ao mesmo tempo em que foi um preditor da presença de refluxo em pacientes com apneia obstrutiva do sono, revelou dados similares aos encontrados por Xavier et al.,⁷ que verificaram que a prevalência de refluxo laringofaríngeo foi significativamente maior nos obesos (IMC > 30 kg/m²) e que a diferença significativa nos sinais inflamatórios sugestivos de refluxo entre obesos e não obesos sugere que a obesidade pode interferir nos achados inflamatórios na faringe e laringe.

O Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) e a porcentagem do tempo com a saturação de oxi-hemoglobina abaixo de 90% não foram identificados como preditores do refluxo nos pacientes avaliados, porém foram parâmetros com significância limítrofe ($p = 0,05$) na comparação entre os grupos de pacientes que apresentaram RSI e RFS positivos. É possível que pacientes que tenham apresentado escore positivo em ambos os instrumentos que avaliam o refluxo sejam portadores de formas mais graves de refluxo laringofaríngeo. Nesses pacientes, observou-se uma tendência a maior dessaturação da oxi-hemoglobina, o que sugere que formas mais severas do refluxo possam ser predispostas por uma maior severidade da SAOS.

Conclusão

A ocorrência de refluxo laringofaríngeo (RLF) em pacientes com SAOS foi maior em comparação com estudos populacionais prévios. O IMC mais elevado foi um preditor da presença de refluxo nesses pacientes. Houve uma tendência a maior dessaturação de oxi-hemoglobina em pacientes com ambos os instrumentos RFS e RSI positivos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1515–20.
2. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev.* 2003;7:377–89.
3. Demeter P, Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *J Gastroenterol.* 2004;39:815–20.
4. Eskiizmir G, Kezirian E. Is there a vicious cycle between obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease? *Med Hypotheses.* 2009;73:706–8.
5. Karkos PD, Leong SC, Benton J, Sastry A, Assimakopoulos DA, Issing WJ. Reflux and sleeping disorders: a systematic review. *J Laryngol Otol.* 2009;123:372–4.

6. Eastwood PR, Katagiri S, Shepherd KL, Hillman DR. Modulation of upper and lower esophageal sphincter tone during sleep. *Sleep Med.* 2007;8:135–43.
7. Xavier SD, Moraes JP, Eckley CA. Prevalence of signs and symptoms of laryngopharyngeal reflux in snorers with suspected obstructive sleep apnea. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79:589–93.
8. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.
9. Bonnet M, Carley D, Carskadon M, Easton P, Guilleminault C, Harper R, et al. EEG arousals: scoring rules and examples – a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of American Sleep Disorders Association (ASDA). *Sleep.* 1992;15:173–84.
10. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberation fo the sleep apnea definitions task force of the American Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012;8:597–619.
11. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16:274–7.
12. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111:1313–7.
13. Almeida AGDP, Saliture TBS, da Silva AS, Eckley CA. Translation and cultural adaptation of the reflux finding score into Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79:47–53.
14. Saliture TBS, Tese [Doutorado]. Tradução e adaptação cultural do reflux symptom index para o português brasileiro e avaliação de suas propriedades psicométricas. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2015.
15. Almeida AGDP, Tese [mestrado]. Tradução para o português brasileiro e validação do Reflux Finding Score. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2015.
16. Orr WC. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea: more dangers in the night. *Sleep Med.* 2010;11:337–8.
17. Koufman JA, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. *J Voice.* 1996;10:215–6.
18. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J.* 2002;81:7–9.
19. Byrne PJ, Power C, Lawlor P, Ravi N, Reynolds JV. Laryngopharyngeal reflux in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2006;19:377–81.
20. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB, Richter JE, Castell DO. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1989;84:1503–8.
21. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope.* 2001;111:979–81.
22. de Bortoli N, Nacci A, Savarino E, Martinucci I, Bellini M, Fattori B, et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World J Gastroenterol.* 2012;18:4363–70.
23. Cumpston EC, Blumin JH, Bock JM. Dual pH with multichannel intraluminal impedance testing in the evaluation of subjective laryngopharyngeal reflux symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155:1014–20.
24. Sakin YS, Vardar R, Sezgin B, Cetin ZE, Alev Y, Yildirim E, et al. The diagnostic value of 24-hour ambulatory intraesophageal pH-impedance in patients with laryngopharyngeal reflux symptoms comparable with typical symptoms. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5:632–40.
25. Rodrigues MM, Dibbern RS, Santos VJB, Passeri LA. Influence of obesity on the correlation between laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80:5–10.
26. Elhennawi DM, Ahmed MR, Abou-halawa AS. Correlation of obstructive sleep apnoea and laryngopharyngeal reflux: phmetry study. *Clin Otolaryngol.* 2016;41:758–61.