

Correlação do pH e volume salivares com sintomas laringofaríngeos

Correlation of the salival pH and volume with laryngeal-pharyngeal symptoms

Henrique Olival Costa¹,
Cláudia Alessandra Eckley²

Palavras-chave: laringite, saliva, diagnóstico, pH, volume.
Key words: laryngitis, saliva, diagnosis, pH, volume.

Resumo / Summary

A pesar do grande entusiasmo despertado pelo avanço dos conceitos definidores do conjunto sintomático denominado refluxo laringofaríngeo (RLF), ainda é muito difícil, para o otorrinolaringologista, estabelecer com segurança se esta síndrome poderá ser considerada no futuro como uma doença semelhante ao refluxo gastroesofágico¹. A nosso ver, os sinais inflamatórios no segmento laringofaríngeo encontrados em alguns pacientes que apresentam phmetria com presença de pH abaixo de 4 na sonda proximal podem ser mimificados por outras situações que agridem a região, não sendo, portanto, patognomônicos de RLF. As condições de fluxo salivar, seu volume, *clearance* e alterações das condições eletrolíticas da saliva podem influenciar na capacidade de proteção da mucosa regional. Objetivo: Este estudo teve como principal objetivo observar a relação entre os sintomas laringofaríngeos de inflamação e o pH e volume salivares. Forma de Estudo: Observacional coorte com corte transversal. Material e Método: Foram estudados 59 sujeitos com idades variando de 24 a 76 anos, com média 50,5 anos, sendo 44 mulheres e 15 homens. Todos os pacientes responderam a questionário sobre sintomas laringofaríngeos e tiveram sua saliva coletada e seu volume e pH mensurados. Resultados: O volume médio de saliva coletado no total de pacientes foi 4,3 ml, com o mínimo de 1,5 e um máximo de 7,5. O pH médio foi de 7,1, se estendendo de 6 a 8. Do total de sintomas apresentados, 31 pacientes apresentaram disфонia, 39 apresentaram pigarro, 2 dispnéia, 24 halitose, 4 caseo, 4 amigdalite de repetição, 6 problemas dento-gengivais, 9 aftas, 6 xerostomia, 12 glossodinia, 36 *globus pharyngeus*, 2 odinofagia, 16 tosse e 8 disfagia. As diversas correlações entre pH, volume salivar e sintomas foram observadas mostrando, em alguns casos, forte correlação positiva ou negativa. Conclusão: O pH salivar, na dependência do volume salivar, pode ter forte interferência na sintomatologia faringolaríngea.

In spite of the great enthusiasm wakened up by the progress of the concepts of the denominated syndrome of the laryngopharyngeous reflux (LFR), it is still difficult for the otorrinolaringologist to establish with safety if this illness can be considered in the future as a disease similar to the gastroesophageal reflux. The inflammatory signs in the segment, found in some patient that present phmetry with pH below 4 in the proximal probe can be found in other situations aggressive to the area, not being, therefore, patognomonic of LFR. The conditions of saliva, the volume, *clearance* and alterations of the eletrolitic conditions can influence the capacity of protection of the regional mucous membrane. Aim: To observe the relationship between the inflammatory symptoms and the pH and volume of saliva. Study Design: Observational cohort with transversal cut. Material and Method: 59 subjects were studied, with ages varying from 24 to 76 years, with average 50,5 years, being 44 women and 15 men. All the patients answered to a questionnaire on laryngopharyngeous symptoms and they had his/her saliva collected and measured its volume and pH. Results: The median volume of saliva collected in the patients was 4,3 ml, with the minimum of 1,5 and a maximum of 7,5. The median pH was of 7,1, extending from 6 to 8. Of the total of symptoms 31 patients presented dysphonía, 39 throat clearing, 2 dyspnea, 24 halitosis, 4 *caseum*, 4 recurrent tonsillitis, 6 teeth and gingival problems, 9 oral ulcers, 6 xerostomia, 12 glossodynia, 36 *globus pharyngeus*, 2 odinophagia and 8 dysphagia. The several correlations among pH, volume to salivate and symptoms were observed showing, in some cases, strong positive or negative correlation. Conclusion: The pH of saliva, in the dependence of its volume can have strong interference in the laryngopharyngeous inflammatory symptoms.

¹ Otorrinolaringologista, Cirurgião de Cabeça e Pescoço, Prof. Adjunto da Santa Casa de São Paulo.

² Otorrinolaringologista, Prof. Assistente da Santa Casa de São Paulo.

Endereço para Correspondência: Rua Prof. Artur Ramos, 183 cj.34 São Paulo SP 05414-000.

Artigo recebido em 14 de agosto de 2003. Artigo aceito em 15 de janeiro de 2004.

INTRODUÇÃO

Apesar do grande entusiasmo despertado pelo avanço dos conceitos definidores do refluxo laringofaríngeo (RLF), ainda é muito difícil para o otorrinolaringologista estabelecer com segurança se esta síndrome poderá ser considerada no futuro como uma doença semelhante ao refluxo gastroesofágico¹. A nosso ver, os sinais inflamatórios no segmento laringofaríngeo encontrados em alguns pacientes que apresentam pHmetria com presença de pH abaixo de 5 na sonda proximal podem ser mimificados por outras situações que agridem a região, não sendo, portanto, patognomônicos de RLF. Dentre as possibilidades de agressão local estão a hiperacidez causada seja por inalação de cigarro, a ingestão de alimentos cáusticos ou em extremos de temperatura e as infecções gengivais, nasais ou orofaríngeas²⁻⁶. Além destas eventualidades, as condições de fluxo salivar, seu volume, *clearance* e alterações das condições eletrolíticas da saliva podem influenciar na capacidade de proteção da mucosa regional⁷⁻¹².

O equilíbrio entre os fatores de agressão e de proteção faringolaríngeos tem sido estudado em seus diversos aspectos, seja na mensuração de fatores epiteliais como expressão de proteínas (TNF, EGF e p53), seja nas substâncias que possam contribuir para a agressão tecidual como a pepsina, o ácido clorídrico e a presença de fungos e bactérias¹³⁻¹⁶.

Sabendo que a saliva é uma das principais responsáveis pela manutenção da homeostase bucal, contribuindo para a estabilidade do pH e flora orais, o conhecimento das relações entre o pH salivar e seu volume com sintomas laringofaríngeos associados ao RFL passa a ser um fator de extrema importância na clínica, tanto para a terapêutica quanto para o diagnóstico das afecções inflamatórias deste segmento.

Até o momento, pouca atenção foi dirigida no sentido de reconhecer qual é a composição salivar ideal e quais as mudanças determinadas por fatores como nível de hidratação, alimentação, exercício e estado emocional. Este conhecimento seria importante se a saliva, de fato, exercer um papel na homeostase regional e poderia ser determinante na produção de sinais e sintomas locais. Para esclarecer isto, Chicharro et al.¹⁷ estudaram os efeitos da atividade física na composição salivar. Segundo os autores, o exercício poderia induzir mudanças em vários componentes salivares como imunoglobulinas, hormônios, lactato, proteínas e eletrólitos. Os autores consideram que a composição da saliva poderia ser usada como um indicador da resposta dos tecidos de corpo aos diferentes esforços físicos. Neste respeito, a resposta de amilase e eletrólitos salivares para incrementos de atividade física seria de interesse particular. Segundo seus estudos, além de uma certa intensidade de exercício, e coincidindo com o acúmulo de lactato no sangue, há uma nítida elevação dos níveis salivares de alfa-amilase e eletrólitos

(especialmente Na⁺).

Interessantemente, algumas drogas que foram bastante utilizadas no tratamento dos pacientes com sintomas laringofaríngeos ocasionados pelo refluxo gastroesofágico também podem provocar alterações na composição salivar. Dentre elas, a cisaprida, uma droga procinética, tem mostrado em alguns estudos a capacidade de aumentar o volume salivar e, conseqüentemente, a capacidade de ácido-proteção. Chen et al.¹⁸, estudaram, por intermédio da cintilografia, 55 pacientes com esofagite de refluxo. Dividiu sua amostra em dois grupos, em um grupo manteve os pacientes em jejum e ofereceu cisaprida e no segundo manteve os pacientes alimentados e também ofereceu cisaprida. O fluxo salivar foi estudado antes e depois da ingestão da droga. Houve aumento significativo do volume salivar nos sujeitos que receberam cisaprida após a alimentação.

Também os inibidores de bomba de prótons parecem ter efeitos sobre a produção de saliva. Foram investigados mecanismos de formação fluida primária através de glândulas mandibulares de cangurus vermelhos que usam íon-transporte e inibidores de anidrase carbônica na secreção salivar. Após a ingestão de butesamida, os cangurus apresentaram, simultaneamente, decréscimo de [Na], [Cl] e da osmolaridade, além de aumento da composição de [K] e [HCO₃]. Já quando os animais receberam bumetanida associada a amilorida houve aumento de [K] e [HCO₃] e diminuição de [Cl], sem qualquer efeito no [Na] ou no fluxo salivar total¹⁹.

Como vemos, há implicações diversas na capacidade de tamponamento e na possível ação protetora que a saliva exerce quando estamos submetidos a condições não totalmente estudadas. Estas condições são pouco conhecidas e poderiam se devidamente compreendidas e manipuladas alterar o curso de uma afecção tão prevalente como o dito Refluxo Laringofaríngeo.

OBJETIVO

Este estudo teve como principal objetivo observar a relação entre os sintomas laringofaríngeos de inflamação e o pH e volume salivares.

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 59 sujeitos com idades variando de 24 a 76 anos, com média 50,5 anos, sendo 44 mulheres e 15 homens. Os pacientes foram selecionados a partir de uma amostra aleatória de sujeitos seguidos no ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Central da Santa Casa de São Paulo e encaminhados para avaliação da presença ou ausência de refluxo laringofaríngeo. Todos os pacientes encaminhados entraram na amostra. Não houve critérios de exclusão, uma vez que não tínhamos uma hipótese nula a ser testada e o trabalho se propunha a fazer uma prospecção

inicial da relação pH e volume salivar e sintomas de refluxo laringofaríngeo. Todos os trinta pacientes apresentavam sintomas de refluxo distal e, portanto, foram submetidos a pHmetria esofágica, exames estes que puderam ser comparados aos resultados do pH e volume salivar. Os outros foram sorteados junto ao ambulatório de Otorrinolaringologia e completaram o grupo, sendo observadas as características de sexo e idade constantes no grupo submetido a pHmetria.

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de São Paulo.

Todos os pacientes responderam a questionário baseado em trabalhos que correlacionam RLF e sintomatologia²⁰⁻²², onde sintomas como dispnéia, disfonia, pigarro, tosse, odinofagia, globus, aftas, amigdalites recorrentes, glossodínia, problemas dento-gengivais, presença de caseum na orofaringe e disfonia foram observados.

Os pacientes foram solicitados a permanecerem em jejum por um mínimo 8 horas antes da coleta, com a média de 10,3 hs de jejum, sendo que foram orientados a não fazerem uso de dentifrício no dia da coleta do material. A coleta foi processada após os pacientes lavarem a boca com água corrente para eliminar descamação epitelial e restos bacterianos. Os pacientes foram colocados em posição sentada, sem deglutir e um recipiente de vidro foi colocado abaixo do lábio inferior. A saliva que escorreu espontaneamente da boca no período de 15 minutos e foi coletada através de um funil acoplado a um tubo de ensaio que estava acondicionado em uma caixa de isopor com gelo. Seu volume total foi mensurado e o pH do volume recolhido foi constatado através de fita de pH.

Os resultados obtidos foram submetidos a teste estatístico de correlação para avaliar as diversas possibilidades de associação entre sintomas e pH e volume salivar.

Análise estatística

Os resultados de cada um dos parâmetros foi comparado através de análise de regressão simples para pares X e Y baseado em método de menor quadrado com o modelo:

$Y = b_0 + b_1 * X + erro$, para avaliar a correlação entre o pH e o volume da saliva e os sintomas apresentados. Também os achados da pHmetria foram correlacionados com o pH salivar.

RESULTADOS

O volume médio de saliva coletado no total de pacientes foi 4,3 ml, com o mínimo de 1,5 e um máximo de 7,5. O pH médio foi de 7,1, se estendendo de 6 a 8. Do total de sintomas apresentados 31 pacientes apresentaram disfonia, 39 pigarro, 2 dispnéia, 24 halitose, 4 caseum, 4 amigdalite de repetição, 6 problemas dento-gengivais, 9 aftas, 6 xerostomia, 12 glossodínia, 36 *globus pharyngeus*, 2 odinofagia, 16 tosse e 8 disfagia.

Os resultados das correlações (entre -1 e 1), estão expostos nas Tabelas 1 e 2.

Também foi pesquisada a média volumétrica da saliva de acordo com os níveis de pH e a média para o pH 6 foi de 3,2ml, para pH 7 foi de 4,1ml e para pH 8 foi de 4,3ml.

Para averiguar se a sintomatologia poderia estar correlacionada ao volume de saliva de acordo com o nível de pH foi observada a presença de sintomas por pH versus volume salivar. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 3, 4 e 5.

DISCUSSÃO

Como podemos perceber pelos resultados obtidos, há correlação negativa entre o valor do pH geral e a presença de sintomatologia laringofaríngea nos pacientes analisados. Tínhamos a expectativa de que o volume salivar geral pudesse estar relacionado com o pH geral final da saliva o que não ocorreu. De fato, o volume salivar médio foi menor nos pacientes com pH menor (6) que nos pacientes com pH maior (7 e 8) (3,2 versus 4,1 e 4,3). Para testar a possibilidade de o volume salivar estar correlacionado com os sintomas de acordo com o nível do pH, fizemos o teste de correlação entre os diversos sintomas e o volume por grupo

Tabela 1. Resultado de análise de co-relação entre pH salivar e fatores epidemiológicos e sintomatológicos

	Idade	Sexo	Volume Salivar	Sintomatologia Faringolaríngea Geral	Halitose	Pigarro Tosse	Tosse	Globus pharyngeus	Afta	Disfonia	Xerostomia	Caseum	Problemas Dento-Gengivais	Amigdalite de Repetição	Glossodínia
pHsalivar	-0,079	0,283	0,1327	-0,4331	-0,341	-0,334	-0,163	-0,623	-0,287	-0,480	-0,260	-0,130	0,128	-0,253	-0,098

A co-relação do pH salivar versus pHmetria foi de 0,164.

Tabela 2. Resultado de análise de co-relação entre pH salivar e fatores epidemiológicos e sintomatológicos

	Idade	Sexo	Sintomatologia Faringolaríngea Geral	Halitose	Pigarro Tosse	Tosse	Globus pharyngeus	Afta	Disfonia	Xerostomia	Caseum	Problemas Dento-Gengivais	Amigdalite	Glossodínia de Repetição
Volume salivar	0,099	0,196	0,0694	-0,001	-0,097	-0,154	-0,084	-0,133	0,009	0,014	0,025	0,112	0,040	0,112

A co-relação do volume salivar versus pHmetria foi de -0,088.

Tabela 3. Resultado de análise de co-relação entre volume salivar e sintomas, nos pacientes com pH salivar = 6

	Halitose	Pigarro	Tosse	Globus Pharyngeus	Afta	Disfonia	Xerostomia	Caseum	Problemas Dento-Gengivais	Amigdalite de Repetição	Glossodinia
Volume Salivar	-0,998	-0,532	0,576	-0,903	-0,576	0,620	0,576	0,000	0,000	0,576	0,576

Tabela 4. Resultado de análise de co-relação entre volume salivar e sintomas, nos pacientes com pH salivar = 7

	Halitose	Pigarro	Tosse	Globus Pharyngeus	Afta	Disfonia	Xerostomia	Caseum	Problemas Dento-Gengivais	Amigdalite de Repetição	Glossodinia
Volume Salivar	0,175	-0,029	-0,431	-0,001	0,088	0,099	-0,008	0,028	-0,130	-0,130	0,066

Tabela 5. Resultado de análise de co-relação entre volume salivar e sintomas, nos pacientes com pH salivar = 8

	Halitose	Pigarro	Tosse	Globus Pharyngeus	Afta	Disfonia	Xerostomia	Caseum	Problemas Dento-Gengivais	Amigdalite de Repetição	Glossodinia
Volume Salivar	-0,176	-0,359	0,176	0,261	-0,314	0,0	0,117	0,0	0,442	0,0	0,0

de pH (6,7 e 8). Neste momento a correlação foi bastante nítida para alguns agrupamentos como nos casos em que o pH salivar era baixo e a halitose (-0,998) o que significa que não houve casos de halitose que não apresentasse volume salivar menor que o geral do grupo ou no caso de globus para o mesmo grupo (-0,903). Para os grupos de pH neutro ou alcalino esta correlação foi menos nítida, mas ocorreu para pH 7 e tosse (-0,431) e para pH 8 e problemas dento-gengivais (0,442), pigarro (-0,359) e afta (-0,314). Estes achados vão ao encontro da opinião de Cianci et al. que perguntam se o refluxo alcalino é fator de agressão. Nós temos esta impressão quando vemos sinais inflamatórios no rinofaringe de lactentes.

Este estudo tinha por objetivo fazer uma prospecção em um terreno ainda pouco explorado, mas que mostrava um rico potencial clínico em uma entidade nosológica de grande morbidade e prevalência.

Ao finalizar esta etapa podemos sugerir que o estudo deve ser ampliado e novas correlações devem ser estudadas como tipo e rotina dietética, tabagismo, condições gengivais e condições nasosinusais, que são outros fatores que podem se relacionar com o pH regional e interferir nos dados.

Contudo, as evidências de correlação das condições de tamponamento e clearance salivar com a sintomatologia laringofaríngea do chamado refluxo laringofaríngeo mostram que podemos estar lidando com uma enfermidade de cunho local e que tratamentos objetivando alterar as condi-

ções estomacais ou esofágicas podem estar sendo efetivas devido aos efeitos indiretos na boca e não necessariamente devido à alcalinização do estômago (anti-ácidos com bloqueadores H1 e inibidores de bomba de prótons)^{24,25}. Estudos recentes revelam uma grande interferência na secreção de K, HCO₃ e Cl na saliva de roedores quando da ingestão de inibidores de bomba de prótons. Por outro lado, há evidências de que outras medicações utilizadas anteriormente para melhorar a cinética esôfago-estomacal, como a cisaprida, também faziam efeito no fluxo salivar, aumentando seu volume se tomados após as refeições.

A constatação de que o pH salivar se relaciona de alguma maneira com os sintomas laringofaríngeos, na dependência da quantidade de saliva produzida, assim como a constatação de que o pH mais alto ocorre em sujeitos com volume salivar maior, e ainda o fato do pH salivar não guardar uma grande correlação com a pHmetria (0,164) nos faz pensar que temos uma nova possibilidade diagnóstica ambulatorial e não invasiva na mensuração do volume e pH salivares²⁶. Também podemos começar a pensar em novas estratégias terapêuticas para minimizar os sintomas da entidade denominada Refluxo Laringofaríngeo.

CONCLUSÃO

O pH salivar, na dependência do volume salivar, pode ter forte interferência na sintomatologia faringolaríngea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gavazzoni FB, De Ataíde AL, Herrero Junior F, Macedo Filho ED. Esofagite por refluxo e laringite por refluxo: estágios clínicos diferentes da mesma doença? *Rev Bras ORL* 2000; 68(1): 86-90.
2. Adhami T, Goldblum J, Richter J, Vaezi M. Role of gastric and duodenal ingredients in laryngeal tissue injury: an experimental study in dogs. *Abstracts of the Digestive Disease Week 2002*; 429: A-87.
3. Da Wes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol* 1972; 220: 529-45.
4. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, Shlein RD, Goldberg HE, Biener A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991; 90: 701-6.
5. Maccini DM & Veit BC. Salivary Epidermal Growth factor in Patients with and Without Acid Peptic Disease. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(9): 1102-4.
6. Benamouzig R, Ferriere F, Guettier C, Amouroux J, Coste T, Rautureau J. Role of salivary and seric epidermal growth factor in pathogenesis of reflux esophagitis in chronic alcoholics and nondrinkers. *Dig Dis & Sci* 1996; 41(8): 1595-9.
7. Moazzez R, Anggiansah A, Bartlett D, Owen W. Tooth wear saliva and symptoms of GERD: is there a relationship? *Abstracts of the Digestive Disease Week 2002*; W1164: A-816.
8. Christensen ME, Therkildsen MH, Poulsen SS, Bretlau P. Transforming growth factor alpha and epidermal growth factor in laryngeal carcinomas demonstrated by immunohistochemistry. *Acta Oto-Laryngol* 1993; 113(4): 563-7.
9. Namiot Z, Rourk RM, Piascik R, Hetzel DP, Sarosiek J, Mccallum RW. Interrelationship between Esophageal Challenge with Mechanical and Chemical Stimuli and Salivary Protective Mechanisms. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(4): 581-7.
10. Dagogo-Jack S. Epidermal growth factor EGF in human saliva: effect of age sex race pregnancy and sialagogue. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 (Suppl 124): 47-54.
11. Nandurkar S, Cameron A, Fett S, Zinsmeister A, Locke III GR. Environmental causes of reflux: influence of lifestyle diet and psychological factors. *Abstracts of the Digestive Disease Week 2002*; S1356: A-268.
12. Gray MR, Donnelly RJ & Kingsnorth AN. Role of salivary epidermal growth factor in the pathogenesis of Barrett's columnar lined oesophagus. *Br J Surg* 1991; 78: 1461-6.
13. Orsini B, Brocchi A, Calabrà A, Fedip, Tommasi MS, Surrenti C. Radioimmunoassay of Epidermal Growth Factor in Human Saliva and Gastric Juice. *Clin Biochem* 1991; 24: 135-41.
14. Gill GA, Arthur C, Hampson F, Dettmar P, Moorghen M, Pigna Telli M. Characterization of acid and pepsin damaged laryngeal and oesophageal mucosa. *Abstracts of the Digestive Disease Week 2002*; T1115: A-595.
15. McGurck M, Hanford L, Justice S, Metcalfe RA. The Secretory Characteristics of Epidermal Growth Factor in Human Saliva. *J Oral Biol* 1990; 35(8): 653-9.
16. Sarosiek J, Scheurich CJ, Marcinkiewicz M, Mccallum RW. Enhancement of Salivary Esophagoprotection: Rationale for a Physiological Approach to Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 110: 675-81.
17. Chicharro JL, Lucia A, Perez M, Vaquero AF, Urena R. Saliva composition and exercise. *Sports Med* 1998 Jul; 26(1):17-27.
18. Chen SD, Kao CH, Chang CS, Chen GH. Salivary function in patients with reflux esophagitis: effect of cisapride. *J Nucl Med* 1998 Aug; 39(8):1449-52.
19. Beal AM. The effect of transport-blocking drugs on secretion of fluid and electrolytes by the mandibular gland of red kangaroos *Macropus rufus*. *Arch Oral Biol* 1997 Oct-Nov; 42(10-11):705-16.
20. Costa HO, Eckley CA, Fernandes AMF, Destailleur D, Villela PH. Refluxo gastroesofágico: comparação entre os achados laringeos e digestivos. *Rev Port ORL* 1997; 35(1): 21-6.
21. Eckley CA & Costa HO. Manifestações otorrinolaringológicas da doença do refluxo gastroesofágico In: Martinez JC. *Atheneu Afecções Cirúrgicas do Estômago e Intestino Delgado*. São Paulo; 2002 (no prelo)
22. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101(Suppl): 1-78.
23. Sarosiek J & Mccallum RW. What Role do Salivary Inorganic Components Play in Health and Disease of the Esophageal Mucosa? *Digestion* 1995; 56 (Suppl 1): 24-31.
24. Sarosiek J & Mccallum RW. Do Salivary Organic Components Play a Protective Role in Health and Disease of the Esophageal Mucosa? *Digestion* 1995; 56(Suppl 1): 32- 7
25. Shaw GY & Searl JP. Laryngeal Manifestations of Gastroesophageal Reflux before and after Treatment with Omeprazole. *S Med J* 1997; 90(11): 1115-22.
26. Cianci R, Fedeli G, Cammarota G, Galli J, Agostino S, Di Girolamo S, Maurig M, Gasbarrini G. Is the alkaline reflux a risk factor for laryngeal lesions? *Am J Gastroenterol* 2000; 95(9): 2398 (carta).