



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO DE REVISÃO

Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review[☆]



Guilherme Constante Preis Sella, Edwin Tamashiro, Wilma Terezinha Anselmo-Lima e Fabiana Cardoso Pereira Valera^{*}

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recebido em 11 de maio de 2016; aceito em 30 de maio de 2016
Disponível na Internet em 25 de abril de 2017

KEYWORDS

Rhinosinusitis;
Laryngopharyngeal
reflux;
Gastroesophageal
reflux disease;
pH-metry;
Proton pump inhibitor

Abstract

Introduction: The relationship between gastroesophageal reflux disease (GERD) and chronic rhinosinusitis (CRS) is still a controversial issue in literature.

Objective: A systematic review of the association between these two diseases in adult patients.

Methods: Systematic review in PubMed and Cochrane Database with articles published between 1951 and 2015. We included all articles that specifically studied the relationship between CRS and GERD.

Results: Of the 436 articles found, only 12 met the inclusion criteria. Eight cross-sectional articles suggest a relation between CRS and GERD, especially on CRS that is refractory to clinical or surgical treatment. However, the groups are small and methodologies are different. Four other longitudinal studies have assessed the effect of treatment with proton pump inhibitors (PPIs) on the improvement of symptoms of CRS, but the results were conflicting.

Conclusions: There seems to be relative prevalence of reflux with intractable CRS. There is still a lack of controlled studies with a significant number of patients to confirm this hypothesis. Few studies specifically assess the impact of treatment of reflux on symptom improvement in patients with CRS.

© 2016 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/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.05.012>

[☆] Como citar este artigo: Sella GC, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FC. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:356–63.

^{*} Autor para correspondência.

E-mail: facpvalera@uol.com.br (F.C. Valera).

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

2530-0539/© 2016 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/>).

PALAVRAS-CHAVE

Rinossinusite;
Refluxo
laringofaríngeo;
Doença do refluxo
gastroesofágico;
pHmetria;
Inibidor de bomba
de prótons

Relação entre rinossinusite crônica e refluxo gastroesofágico em adultos: revisão sistemática**Resumo**

Introdução: A relação entre a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e a Rinossinusite Crônica (RSC) ainda é tema de controvérsia em literatura.

Objetivo: Revisão sistemática sobre a associação entre essas duas doenças em pacientes adultos.

Método: Revisão sistemática no Pubmed e Cochrane Database com os artigos publicados entre 1951 e 2015. Foram incluídos todos os artigos que estudassem especificamente a relação entre RSC e DRGE.

Resultados: Dos 436 artigos encontrados, apenas 12 satisfaziam os critérios de inclusão. Oito artigos transversais sugerem relação da RSC com a DRGE, especialmente sobre a RSC refratária a tratamento clínico ou cirúrgico prévio. No entanto, os grupos são pequenos e as metodologias são muito diferentes. Outros quatro estudos longitudinais avaliaram o efeito do tratamento com Inibidores de Bomba de Prótons (IBP) sobre a melhora dos sintomas de RSC, porém os resultados foram discordantes.

Conclusões: Parece haver relação de prevalência de refluxo e RSC de difícil controle. Ainda faltam estudos controlados com um número expressivo de pacientes para que se confirme essa hipótese. São escassos os estudos que avaliem especificamente o impacto do tratamento de refluxo na melhora dos sintomas em pacientes com RSC.

© 2016 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 rinossinusite crônica (RSC) se mantém como um importante problema de saúde pública mundial.¹ O tratamento preconizado nos principais consensos baseia-se no tratamento clínico otimizado, envolvendo especialmente o uso de corticosteroides.^{2,3} A cirurgia endoscópica nasal (CEN) tem indicação especial para os casos em que houve falha após tratamento clínico máximo. No entanto, múltiplos fatores têm sido implicados na refratariedade da RSC, mesmo após tratamento otimizado, incluindo alteração genotípica ou fenotípica da mucosa, cicatrizes e sinéquias, alergia, tabagismo e o refluxo gastroesofágico ácido.^{4,5}

Muitos estudos têm levantado a hipótese de relação da RSC com o refluxo ácido, tanto a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) quanto o refluxo laringofaríngeo (RLF),⁶ em especial na população infantil.^{7,8} No entanto, é difícil estabelecer uma relação direta entre a RSC e a DRGE, uma vez que ambas as entidades são altamente prevalentes, o que facilita que elas coexistam de forma independente.⁹ Até o momento não há evidências documentadas dessa possível relação em adultos.

Algumas teorias de relação entre o refluxo ácido e RSC foram levantadas. A primeira seria da exposição direta da mucosa do nariz e da nasofaringe ao ácido gástrico, causando inflamação na mucosa e comprometimento do clearance mucociliar, o que poderia causar obstrução do óstio sinusal e infecções de repetição.^{10,11} Sabe-se que variações no pH afetam a motilidade ciliar e a morfologia na mucosa respiratória.¹²

A segunda hipótese seria por mediação do nervo vago, mecanismo já comprovado na via aérea inferior.^{13,14} e na mucosa nasal em pacientes com rinite,¹⁰ mas não ainda em

pacientes com RSC. Uma disfunção no sistema autonômico poderia levar a edema sinonasal e inflamação reflexos, com consequente obstrução do óstio. Wong et al.¹⁵ demonstraram que, ao infundir solução salina com ácido clorídrico em esôfago inferior de voluntários saudáveis, houve aumento da produção do muco nasal e da pontuação dos sintomas nasais e redução do pico de fluxo inspiratório nasal, o que reforçaria esta teoria.

Um último mecanismo seria pelo papel direto da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Koc et al.¹⁶ observaram *H. pylori* presente em pólipos nasais, mas não em tecidos controles, enquanto que Morinaka et al.¹⁷ encontraram *H. pylori* por reação em cadeia da polimerase (PCR) em mucosa nasal de pacientes que tinham RSC e queixas de refluxo gastroesofágico. No entanto, existem achados conflitantes em literatura, em que não há maior frequência de *H. pylori* na mucosa nasal de pacientes com RSC.¹⁸

Ainda mais importante, estudos anteriores de revisão não conseguiram evidenciar uma relação baseada em evidência clara entre RSC e DRGE^{19,20} em adultos. Como essas revisões já possuem ao menos 4 anos de publicação, objetivou-se uma nova revisão sistemática sobre o tema, para reunir toda a evidência atual publicada em torno deste assunto, e avaliar a qualidade e a relevância da interação entre DRGE e RSC em adultos.

Método

Para a execução desta revisão sistemática, foram selecionados todos os artigos presentes na biblioteca PubMed, desenvolvido pela *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) da *US National Library of Medicine* (NLM)

Tabela 1 Definição de rinossinusite crônica em adultos, de acordo com o EPOS 2012²

Sintomas	Bloqueio nasal/obstrução Congestão nasal ou rinorreia (anterior/gotejamento nasal posterior): - ± Dor facial/pressão - ± Redução ou perda do olfato
Sinais endoscópicos	Pólipos nasais, e/ou Descarga mucopurulenta, principalmente a partir do meato médio, e/ou Obstrução edema/mucosa principalmente no meato médio
e/ou alterações na CT	Alterações na mucosa dentro do complexo ostiomeatal, e/ou seios paranasais

(www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed), e na biblioteca da Cochrane Database (<http://www.cochrane.org>). As estratégias de busca de palavras foram: *Gastroesophageal reflux*; OU GERD; OU GORD; OU *Laryngopharyngeal reflux*; OU *Nasopharyngeal reflux*; OU *pHmetry*. Associados a: *sinusitis*; OU *Chronic rhinosinusitis*; OU *Chronic sinusitis*; OU CRS; OU *post nasal drip*. Os requisitos mínimos para a seleção foram artigos em inglês que tivessem resumo publicados entre 1 de janeiro de 1950 e 31 de dezembro de 2015.

A pesquisa final resultou em 436 artigos. Desses, 415 apresentavam resumos nas suas respectivas databases, e outros 38 foram ainda excluídos por não serem em inglês.

Os resumos dos artigos selecionados foram lidos cuidadosamente por dois autores. Após leitura, foram incluídos apenas os artigos que avaliaram especificamente a relação entre rinossinusite crônica e refluxo ácido em adultos, resultando em 12 artigos.

Para o presente estudo, foram utilizados os critérios de RSC, de acordo com a última versão do EPOS 2012,² sendo definida como inflamação do nariz e dos seios paranasais, caracterizada por dois ou mais sintomas associados a sinais endoscópicos ou tomográficos durante mais de 12 semanas (tabela 1). Foram considerados os artigos que tratassem de ambas as formas de RSC, com ou sem polipose nasossinusal (PNS) para a pesquisa em questão.

Para a inclusão do diagnóstico de DRGE, foram considerados os artigos cujos pacientes apresentavam sintomas típicos como: pirose/azia e regurgitação principalmente à noite, presença de lesões na mucosa do esôfago à endoscopia digestiva alta e alterações em pHmetria de 24 horas ambulatorial.²¹ Esse último exame foi considerado o padrão ouro para diagnóstico de DRGE pelos presentes pesquisadores.

Foram considerados pacientes portadores de RLF os que apresentavam nos artigos sintomas extraesofágicos como pigarro, disfonia e tosse preferencialmente diurnos, e outros sintomas subjetivos como sensação de globus, muco excessivo e gotejamento pós-nasal,²² além da positividade em ao menos um dos escores: índice de sintomas de refluxo laringofaríngeo (*Reflux Symptom Index*, RSI) (tabela 2),²³ ou o *Reflux Finding Score* (RFS),²⁴ traduzido para o português como escala de achados endolaringeos de refluxo (tabela 3).²⁵

Os artigos foram graduados de acordo com o nível de evidência MBE de acordo com o abaixo:

- 1a. Artigos de revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados
- 1b. Ensaios clínicos controlados e randomizados
- 2a. Revisão sistemática de estudos de coorte
- 2b. Estudos de coorte
- 3a. Revisão sistemática de caso-controles
- 3b. Estudos caso-controles
4. Relatos de casos
5. Opinião do especialista

Resultados

Foram encontrados 12 artigos que avaliavam especificamente a relação entre refluxo ácido e RSC em adultos, sendo que destes um era estudo randomizado controlado, oito estudos caso-controle e três coortes. Desses, oito avaliavam especificamente a relação da RSC com o refluxo e quatro artigos estudavam o efeito do tratamento com IBP (inibidor de bomba de prótons) sobre os sintomas e sinais nasossinusais nos pacientes com RSC e com DRGE.

Tabela 2 Índice de sintomas de refluxo laringofaríngeo (RSI).²³ Um RSI > 13 pode ser indicativo de refluxo laringofaríngeo

No mês passado, como é que os seguintes problemas afetaram você?	0 = Sem problema 5 = problema importante					
1. Rouquidão ou problema de voz	0	1	2	3	4	5
2. Pigarro	0	1	2	3	4	5
3. Secreção excessiva na garganta ou no nariz	0	1	2	3	4	5
4. Dificuldade em engolir comida, líquidos ou comprimidos	0	1	2	3	4	5
5. Tosse após ter comido ou depois de deitar-se	0	1	2	3	4	5
6. Dificuldades respiratórias ou episódios de engasgos	0	1	2	3	4	5
7. Tosse excessiva	0	1	2	3	4	5
8. Sensação de alguma coisa parada na garganta	0	1	2	3	4	5
9. Azia, dor no peito, indigestão ou ácido do estômago na boca	0	1	2	3	4	5

Tabela 3 Escala de achados endolaringeos de refluxo (RFS).^{24,25} Um RFS > 11 na situação clínica adequada é fortemente sugestivo de refluxo laringofaríngeo

Escala de achados endolaringeos de refluxo	
Edema subglótico	0 ausente 2 presente
Obliteração dos ventrículos	2 parcial 4 completa
Eritema/hiperemia	2 somente das aritenoides 4 difusa
Edema das pregas vocais	1 leve 2 moderado 3 grave 4 polipoide
Edema laríngeo difuso	1 leve 2 moderado 3 grave 4 obstrutivo
Hipertrofia da região interaritenóidea	1 leve 2 moderado 3 grave 4 obstrutivo
Granuloma/tecido de granulação	0 ausente 2 presente
Muco endolaringeo espesso	0 ausente 2 presente

Estudos que avaliavam relação da RSC com o refluxo

Foram encontrados oito artigos que comparavam os valores de monitorização da pHmetria em pacientes com ou sem RSC (tabela 4).

Ozmen et al.²⁶ compararam 33 pacientes com RSC (que haviam recebido a indicação de CEN por falha de melhora após tratamento clínico) a 20 pacientes que também iriam ser submetidos a CEN, por variações anatômicas endonasais como deformidade septal ou concha bolhosa, porém sem RSC (comprovado por TC). A pHmetria com sonda de dois canais (faringe e esôfago) esteve alterada em 88% dos pacientes com RSC e em 55% dos controles, sendo considerada estatisticamente significativa ($p=0,01$). Nesse estudo também foi feita coleta da pepsina em secreção nasal durante a CEN; a atividade específica da pepsina foi detectada em 82% dos pacientes do grupo estudado e em 50% do grupo controle ($p=0,014$). Em todos os pacientes com RSC, nos quais foi detectada pepsina na amostra nasal, o RLF foi documentado por pHmetria, e apenas três pacientes com RLF à pHmetria apresentaram pesquisa de pepsina negativa. Os autores sugeriram que a RSC refratária pode estar associada ao RLF e que a pepsina seria um bom indicador para o diagnóstico do RLF.

DelGaudio²⁷ analisou 38 pacientes com RSC que mantinham queixas e sinais endoscópicos de inflamação nasal após terem sido submetidos a CEN, e os comparou a um grupo controle (10 pacientes que foram submetidos a CEN por RSC, que se mantiveram assintomáticos após a cirurgia, e 20 sem história de RSC ou CEN prévia). A pHmetria foi feita com

sonda de três canais e o autor observou que o RLF esteve significativamente mais presente no grupo RSC persistente do que no grupo controle, tanto quando o critério utilizado foi de pH menor que 4 (39% vs. 7%) como de pH menor que 5 (76% vs. 24%), (respectivamente, $p=0,004$ e $p=0,002$). A presença de refluxo nos pacientes do grupo RSC persistente foi significativamente maior em comparação ao grupo controle, tanto acima do esfíncter esofágico superior como no esôfago distal.

Ulualp et al.²⁸ avaliaram diversos grupos de pacientes com queixas nasossinusais por meio de pHmetria com sonda de três canais. Os autores encontraram maior prevalência de refluxo ácido em hipofaringe e sinais de laringite posterior à endoscopia nos pacientes com RSC e queixas persistentes após CEN (4 de 6 pacientes, ou 67%) quando comparados a controles saudáveis (7 de 34, ou 21%), ou pacientes com RSC sem laringite posterior (4 de 12, ou 33%). Não houve diferença nos parâmetros de intensidade de refluxo do esôfago distal ou proximal entre os grupos, concluindo que o RLF pode desempenhar papel importante em um subgrupo de pacientes com RSC e a laringite posterior pode ser um achado comum.

Ulualp et al.²⁹ também observaram maior prevalência de RLF em um grupo de 11 pacientes com RSC, que não responderam ao tratamento convencional (7 de 11, ou 64%), quando comparados a 11 controles saudáveis (2 de 11, ou 18%), em estudo por pHmetria com sonda de três canais.

Loehrl et al.³⁰ avaliaram 20 pacientes com RSC sem melhora após tratamento clínico e cirúrgico por meio de pHmetria de duas sondas (no esôfago e na nasofaringe), comparando à pepsina em secreção nasal. Os autores referiram que 95% (19/20) dos pacientes avaliados apresentaram alterações na pHmetria em nasofaringe, ao passo que a pontuação DeMeester foi alterada ($< 14,72$) em 47% (9/19) dos pacientes, considerando-se os critérios em sonda inferior. Já a biópsia da nasofaringe para pesquisa de pepsina foi negativa em todos os pacientes. Em contrapartida, em cinco desses mesmos pacientes foi feita pesquisa de pepsina em lavado nasal, que se mostrou positiva em todos os casos. Em outros cinco pacientes saudáveis (sem história de doenças dos seios paranasais ou DRGE e endoscopia nasal negativa), a pepsina em lavado nasal demonstrou-se negativa.

Wong et al.⁹ estudaram 37 pacientes com RSC refratária a tratamento clínico por meio de pHmetria com sonda de quatro canais, incluindo um em nasofaringe. Os autores observaram DRGE em 32,4% desses pacientes. Dos 809 episódios de refluxo registrados, apenas dois (0,2%) alcançaram a nasofaringe (em dois pacientes diferentes), adotando-se como critério ácido o refluxo com pH abaixo de 4. Os autores concluíram que o refluxo em nasofaringe é um evento raro e que devem existir outros mecanismos diferentes do contato direto do ácido com a mucosa nasossinusal para a persistência do processo inflamatório nesses pacientes.

Jecker et al.³¹ compararam um grupo de 20 pacientes com RSC persistente mesmo após CEN a 20 pacientes controles saudáveis (estudantes de medicina sem história de RSC, DRGE ou tabagismo), por meio de pHmetria de dois canais. Os pacientes com RSC refratária apresentaram significativamente mais eventos de refluxo no sensor distal (índice de DeMeester em pacientes de $32,9 \pm 8,7$ versus em controles de $6,6 \pm 1,3$), e a fração do pH inferior a 4 foi quatro vezes

Tabela 4 Estudos que avaliam relação da RSC com o refluxo

Autor	Tipo	Amostra	Critério de seleção	Medida	Risco de Bias/nível MBE	Resultado
Ozmen et al. ²⁶ 2008	Caso- -controle	33 vs. 22	Aguardando cirurgia nasal para RSC vs. sem RSC	Monitorização do pH faríngeo e esofágico (2 canais); aspiração do meato médio para análise de pepsina nasal	Mod/2b	Refluxo mais presente no grupo RSC (88%) do que controles (55%); pepsina encontrada na maioria dos pacientes com refluxo
DelGaudio ²⁷ 2005	Caso- -controle	38 vs. 10 vs. 20	RSC refratária à cirurgia vs. RSC resolvida vs. ausência de RSC	Monitorização do pH nasal, faríngeo e esofágico (3 canais)	Mod/2b	Mais refluxo no grupo RSC refratária (76%) do que nos outros 2 grupos (24%)
Ulualp et al. ²⁸ 1999	Caso- -controle	18 vs. 34	RSC refratária à cirurgia vs. ausência de RSC	Monitorização do pH faríngeo e esofágico (3 canais)	Mod/2b	Maior porcentagem de refluxo em pacientes com RSC com laringite (67%) e pacientes RSC (33%) quando comparados aos controles (21%)
Ulualp et al. ²⁹ 1999	Caso- -controle	11 vs. 11	RSC refratária a tratamento clínico vs. ausência de RSC	Monitorização do pH faríngeo e esofágico (3 canais)	Mod/2b	Porcentagem maior de refluxo nos pacientes RSC (64%) comparado ao controle (18%)
Loehrl et al. ³⁰ 2012	Caso- -controle	20 vs. 5	RSC refratária a tratamento clínico e cirúrgico vs. ausência de RSC	Monitorização do pH por sonda de 2 canais; biópsia de nasofaringe (todos pacientes) e lavagem de seio nasal para pesquisa de pepsina (5 pacientes)	Mod/2b	RLF presente em 95% dos pacientes. Pepsina ausente nas biópsias de nasofaringe, porém presente (5/5) nas lavagens
Wong et al. ⁹ 2004	Coorte	37	RSC refratária a tratamento clínico	Monitorização do pH por sonda de 4 canais	Mod/4	32,4% tinham DRGE; RLF e refluxo em nasofaringe foi raro
Jecker et al. ³¹ 2005	Caso- -controle	20 vs. 20	RSC refratária à cirurgia vs. ausência de RSC	Monitorização do pH por sonda de 2 canais	Mod/2b	DRGE mais presente no grupo RSC comparado ao controle, porém ausência de RLF
Dinis e Subtil ³² 2006	Caso- -controle	15 vs. 5	RSC refratária a medicamento vs. ausência de RSC	Análise de biópsia nasal para pepsina e <i>H. Pilory</i>	Alto/2b	Não foi identificada pepsina intranasal. Sem diferença da <i>H. Pilory</i> entre os grupos

RSC, rinossinusite crônica; RLF, refluxo laringofaríngeo; DRGE, doença do refluxo gastroesofágico.

mais frequente nos pacientes do que nos controles. Entretanto, essa diferença estatística entre os dois grupos não se reproduziu para os mesmos parâmetros no sensor da hipofaringe, o que fez com que os autores concluíssem haver uma associação entre RSC e DRGE, mas não com o RLF, o que reforçaria a reposta vagal como o mecanismo mais provável para essa inter-relação entre as duas doenças.

Dinis e Subtil³² analisaram 15 pacientes com RSC refratária ao tratamento clínico e os compararam a cinco controles que seriam submetidos a CEN por alterações anatômicas (ex., concha média bolhosa). Encontrou-se colonização por *H. pylori* em biópsias nasais de 19% dos pacientes com RSC, enquanto ele esteve presente em 8% das amostras no grupo controle, não sendo essa diferença significativa. Não houve diferença estatística também para a pepsina encontrada no tecido nasal, que esteve semelhante aos níveis sanguíneos em todos os pacientes, de ambos os grupos.

Dessa forma, a maioria dos estudos controlados sugere que haja maior prevalência de refluxo em um grupo específico de pacientes, com RSC refratária. Um limitante para a conclusão definitiva é que os estudos possuem número de participantes relativamente pequeno, e eles são bem heterogêneos na metodologia, o que inviabiliza a meta-análise.

Estudos longitudinais que objetivaram o efeito do tratamento com IBP

Foram encontrados quatro estudos que avaliavam o efeito do tratamento com IBP sobre a melhora dos sintomas nasais em pacientes com RSC (tabela 5).

Vaezi et al.³³ fizeram um estudo randomizado controlado, duplo-cego, para avaliar o efeito do lansoprazol 30 mg duas vezes ao dia em 75 pacientes com rinite crônica e queixa predominante de gotejamento pós-nasal, porém com CT de seios da face sem alterações sinusais e RAST negativo. Os pacientes foram submetidos a pHmetria com uma sonda em esôfago e impedanciometria antes do tratamento, e acompanhados por meio de questionários validados (SNOT-20, RSOM-31 e QOLRAD) 8 e 16 semanas após o início do tratamento. Pacientes que receberam terapia com lansoprazol tiveram 3,12 vezes (em 8 semanas de tratamento) e 3,5 vezes (em 16 semanas de tratamento) mais chances de melhorar os sintomas de gotejamento pós-nasal em comparação aos controles. Após 16 semanas, a melhora média no braço de tratamento foi de 50%, em comparação a 5% no grupo de placebo. E ainda houve melhora significativa no SNOT-20 e QOLRAD para o braço do tratamento. A presença de refluxo à pHmetria antes do tratamento não foi determinante para a resposta.

DiBaise et al.³⁴ em um estudo prospectivo, compararam 11 pacientes que haviam falhado no tratamento clínico e cirúrgico da RSC a 19 pacientes com DRGE sem RSC (sem sintomas nasais e endoscopia nasal negativa), em relação aos sintomas nasossinusais e de refluxo (com um questionário não validado, que avaliava 14 sintomas de DRGE e de rinosinusite, frequência desses sintomas, melhora com o tratamento e satisfação global) e com pHmetria de dois canais. Porcentagem semelhante de pHmetria anormal foi observada entre os dois grupos (82% no grupo RSC e 79% no grupo DRGE) na avaliação inicial. O tratamento com omeprazol 20 mg duas vezes ao dia foi instituído

Tabela 5 Estudos longitudinais que focam no tratamento com IBP

Autor	Tipo	Amostra	Critério de seleção	Medida	Risco de Bias/ nível MBE	Resultado
Vaezi et al. ³³ 2010	Teste controlado randomizado	75	Gotejamento pós-nasal sem RSC ou alergia	Avaliação dos sintomas e pHmetria utilizando IBP	Alto/4	Melhora importante dos sintomas em relação ao grupo controle
DiBaise et al. ³⁴ 2002	Coorte	11	RSC refratária a tratamento clínico e cirúrgico	Escore dos sintomas, pHmetria por sonda dois canais, nasolaringoscopia após tratamento com IBP por 3 meses	Mod/4	Leve melhora dos sintomas
Pincus et al. ³⁵ 2006	Coorte	30	RSC refratária a tratamento clínico e cirúrgico	Avaliação dos sintomas e pHmetria utilizando IBP	Alto/4	25 de 30 tinham RLF ou eventos de refluxo nasal. 14 de 15 melhoraram com IBP
Durmus et al. ³⁶ 2010	Caso-controle	50 vs. 30	DRGE e RLF vs. ausência de DRGE	Teste da sacarina nasal e avaliação clínica antes e após tratamento com IBP	Mod/2b	Sem diferença no teste da sacarina. Houve melhora significativa dos sintomas

RSC, rinosinusite crônica; RLF, refluxo laringofaríngeo; IBP, inibidor de bomba de prótons; DRGE, doença do refluxo gastroesofágico.

durante 12 semanas apenas no grupo RSC, sendo que este foi reavaliado mensalmente. Os autores observaram modesta melhora dos sintomas e da satisfação geral com o tratamento entre esses pacientes.

Pincus et al.³⁵ realizaram pHmetria em 30 pacientes com RSC sem melhora com tratamento clínico e cirúrgico. Desses, 25 tiveram diagnóstico associado de DRGE. Para esses pacientes foi iniciado o tratamento com IBP, sendo feita entrevista por telefone um mês após. Dos 15 pacientes que foram reavaliados, 14 referiram melhora dos sintomas nasais, sendo que sete melhoraram completamente suas queixas.

Durmus et al.³⁶ estudaram 50 pacientes com DRGE e RLF baseados em diagnóstico clínico e endoscópico, e os compararam a 30 pacientes saudáveis. Os testes de pré-tratamento da sacarina foram semelhantes entre os dois grupos, enquanto o questionário RSI e RFS foram significativamente piores no grupo com DRGE e RLF. Todos os pacientes foram submetidos, então, a tratamento com lansoprazol 30 mg duas vezes ao dia, por 12 semanas. Não houve diferença estatística entre os resultados do teste de sacarina dos grupos controle e de estudo antes do tratamento. Após o tratamento, as diferenças entre o RSI e RFS mantiveram-se semelhantes aos níveis de pré-tratamento, assim como o teste de sacarina. Esses autores concluíram que tanto a DRGE quanto o RLF parecem não afetar o transporte mucociliar nasal.

Assim, os atuais estudos disponíveis na literatura são discordantes quanto ao efeito do tratamento com IBP na melhora dos sintomas em pacientes com RSC. Ainda, os diagnósticos de RSC ou de refluxo não foram confirmados por exames complementares, o que dificulta a real interpretação dos resultados.

Discussão

O RLF esteve presente com diferença significativamente maior em pacientes com RSC, quando comparado a grupos de pacientes sem RSC em quatro estudos.²⁶⁻²⁹ Apesar de serem estudos controlados, em nenhum deles os grupos foram pareados em relação a idade, peso, anormalidades anatômicas que predispõem ao refluxo (como hérnia de hiato), tratamento prévio de DRGE e achados de endoscopia digestiva alta. Existe ainda uma grande variabilidade no uso da pHmetria para confirmação diagnóstica, seja em número de sondas, posicionamento das mesmas ou em critérios utilizados para a confirmação diagnóstica. Essa enorme variabilidade dificulta ainda mais uma conclusão definitiva sobre o tema.

Dois estudos não apresentavam relação de refluxo ácido alto (RLF ou em nasofaringe) e RSC.^{9,31} Em um deles (Jeccker et al.),³¹ apesar dos achados de RLF serem semelhantes entre grupo controle e grupo de estudo, o grupo com RSC persistente após CEN tinha maior prevalência de DRGE do que o grupo controle. Esses autores chegaram a sugerir que deveria haver associação entre as duas doenças, mediada, provavelmente, pelo reflexo vagal.

Alguns estudos baseiam-se na análise da pepsina em cavidade nasal para diagnóstico de refluxo. Enquanto Loehrl et al.³⁰ e Dinis & Subtil³² analisaram biópsia de tecido nasal e não observaram a presença de pepsina nos seus resultados, a pepsina em lavado nasal demonstrou estar

presente em grande quantidade nos pacientes com RSC em dois estudos.^{26,30} A comparação da pepsina em lavado com o grupo controle, no entanto, foi conflitiva: enquanto Loehrl et al.³⁰ observaram quantidade significativamente maior no grupo RSC, quando comparado ao controle, Ozmen et al.²⁶ referiram que o grupo controle também apresentou alta quantidade de pepsina e que não houve diferença significativa entre os grupos por eles analisados. Dessa forma, aparentemente, o resultado desse exame depende enormemente da técnica de coleta, sendo a sensibilidade maior quando se coleta a pepsina em lavado nasal do que quando a pepsina é avaliada em biópsia nasal. Ainda, os resultados conflitantes, com um número pequeno em cada um dos estudos, inviabilizam a análise definitiva sobre o tema. Por fim, não encontramos dados em literatura que validem a coleta da pepsina em cavidade nasal como um exame a ser utilizado para a pesquisa de refluxo.

De modo geral, os estudos atualmente disponíveis sugerem que há relação entre o refluxo e um subtipo específico de RSC, refratária ao tratamento clínico e cirúrgico. No entanto, os estudos são escassos, com um número pequeno de pacientes e com metodologia diversa, o que dificulta a realização de uma meta-análise. Tudo isso dificulta a interpretação mais fidedigna sobre os dados. Dessa forma, estudos mais controlados, com número maior de pacientes e, provavelmente, multicêntricos, serão necessários para a confirmação desta hipótese.

Quando foram feitos estudos randomizados controlados que avaliavam a melhora dos sintomas de RSC após o tratamento do refluxo, Vaezi et al.³³ observaram melhora da rinorreia posterior nos pacientes avaliados, sem RSC ou alergias. Pincus et al.³⁵ referiram uma importante melhora dos sintomas de RSC após o tratamento, enquanto DiBaise et al.³⁴ relataram que o tratamento com IBP teve impacto discreto sobre a melhora desses sintomas. Já Durmus et al.³⁶ relataram que não houve diferença no teste da sacarina pré e pós-tratamento com IBP por três semanas, apesar de terem observado melhora dos sintomas de refluxo. Assim, os estudos atuais disponíveis na literatura, que são controlados, randomizados e duplo-cegos, apresentam metodologia extremamente diversa entre eles. Pior ainda, muitos falham na confirmação diagnóstica da RSC ou da DRGE/RLF e baseiam-se apenas na melhora dos sintomas nasais. Dessa forma, estudos multicêntricos, com número mais expressivo de pacientes, que tenham maior critério ao diagnóstico, além de metodologia padronizada, devem ajudar, consideravelmente, na elucidação desta questão.

Conclusões

De acordo com os estudos encontrados na literatura, foi possível concluir que parece haver relação de prevalência de refluxo e RSC de difícil controle. No entanto, faltam estudos controlados com número expressivo de pacientes para que se confirme esta hipótese. Da mesma forma, são escassos os estudos que avaliam especificamente o impacto do tratamento de refluxo na melhora dos sintomas em pacientes com RSC.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:S1–32.
- 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;23:1–298.
- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:S22–09.
- Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope.* 1992;102:1–18.
- Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope.* 1997;107:504–10.
- Barbero GJ. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin N Am.* 1996;29:27–38.
- Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:831–6.
- Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1991;22:249–56.
- 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;114:1582–5.
- 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;126:382–7.
- Delehay E, Dore MP, Bozzo C, Mameli L, Delitala G, Meloni F. Correlation between nasal mucociliary clearance time and gastroesophageal reflux disease: our experience on 50 patients. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36:157–61.
- Holma B, Lindegren M, Andersen JM. pH effects on ciliomotility and morphology of respiratory mucosa. *Arch Environ Health.* 1977;32:216–26.
- Lodi U, Harding SM, Coghlan HC, Guzzo MR, Walker LH. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest.* 1997;111:65–70.
- Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest.* 1997;111:1389–402.
- Wong IWY, Rees G, Greiff L, Myers JC, Jamieson GG, Wormald P-J. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: in search of an esophageal-nasal reflex. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24:255–9.
- Koc C, Arikan OK, Atasoy P, Aksoy A. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with nasal polyps: a preliminary report. *Laryngoscope.* 2004;114:1941–4.
- Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 2003;113:1557–63.
- 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;113:679–82.
- Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology.* 2011;49:11–6.
- Lupa M, DelGaudio JM. Evidence-based practice. *Otolaryngol Clin N Am.* 2012;45:983–92.
- Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin N Am.* 1996;25:75–102.
- Koufman J. 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;127:32–5.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16:274–7.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111:1313–7.
- Almeida AGdoP, 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.
- Ozmen S, Yücel OT, Sinici I, Ozmen OA, Süslü AE, Öğretmenoglu O, et al. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2008;118:890–4.
- DelGaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2005;115:946–57.
- Uluap SO, Toohill RJ, Shaker R. Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngol Neck Surg.* 1999;121:725–30.
- Uluap SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 1999;13:197–202.
- 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;122:1425–30.
- Jecker P, Orloff LA, Wohlfeil M, Mann WJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux (EER) and recurrent chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:664–7.
- Dinis P, Subtil J. *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:67–72.
- Vaezi MF, Hagaman DD, Slaughter JC, Tanner SB, Duncavage JA, Allocco CT, et al. Proton pump inhibitor therapy improves symptoms in postnasal drainage. *Gastroenterology.* 2010;139, 1887–1893.e1.
- DiBaise JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EMM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:843–50.
- 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;85:174–8.
- 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;130:1053–7.