



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Características do padrão de refluxo na posição ortostática *versus* posição supina em pacientes com refluxo laringofaríngeo[☆]

Tamer A. Mesallam ^{a,b,*} e Abdulsalam A. Baqays ^a

^a King Saud University, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Riade, Arábia Saudita

^b King Saud University, Otolaryngology Department, Research Chair of Voice, Communication, and Swallowing Disorders, Riade, Arábia Saudita

Recebido em 24 de setembro de 2018; aceito em 10 de agosto de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Padrões de RLF;
RLF na posição
ortostática;
RLF na posição
supina;
Monitoramento do pH
orofaríngeo

Resumo

Introdução: Muitos problemas relacionados à laringe têm sido atribuídos ao refluxo laringofaríngeo, inclusive disfonia, pigarro frequente, tosse crônica e sensação de “globus” faríngeo. No entanto, ainda há controvérsias quanto ao diagnóstico e à apresentação clínica dessa condição clínica.

Objetivo: Descrever as características do refluxo laringofaríngeo de diferentes posições, em pacientes diagnosticados por meio de pHmetria orofaríngea.

Método: Foi feita uma revisão retrospectiva de prontuários de 161 pacientes com refluxo laringofaríngeo diagnosticado por pHmetria orofaríngea de 24 horas. Os indivíduos do estudo foram categorizados em grupos com refluxo laringofaríngeo na posição ortostática e refluxo laringofaríngeo na posição supina com base nos resultados do pH. Os dois grupos foram comparados quanto à apresentação clínica e às características do pH.

Resultados: Foram encontradas taxas significativamente mais altas de refluxo laringofaríngeo na posição ortostática em comparação à posição supina ($p < 0,0001$). Os resultados do índice de sintomas de refluxo foram significativamente maiores no grupo com refluxo laringofaríngeo na posição ortostática em comparação com o grupo com refluxo laringofaríngeo na posição supina. O uso do escore de Ryan composto (*composite Ryan score*) para a pHmetria orofaríngea de 24 horas foi significativamente maior no grupo com refluxo laringofaríngeo ortostático em relação ao grupo supino ($p < 0,0001$). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos refluxo laringofaríngeo na posição ortostática e posição supina em relação à frequência da apresentação clínica ou classificações do índice de desvantagem vocal.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.08.003>

[☆] Como citar este artigo: Mesallam TA, Baqays AA. Characteristics of upright versus supine reflux pattern in patients with laryngopharyngeal reflux. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87:200–4.

* Autor para correspondência.

E-mail: tmesallam@ksu.edu.sa (T.A. Mesallam).

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

Conclusão: O refluxo laringofaríngeo foi mais prevalente na posição ortostática entre os grupos de estudo. As características relacionadas ao refluxo, inclusive parâmetros de pH, foram mais evidentes no refluxo laringofaríngeo na posição ortostática.

© 2019 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

O refluxo laringofaríngeo (RLF) é definido como o movimento ascendente do conteúdo gástrico até a área laringofaríngea.¹ Muitos distúrbios laringeos têm sido atribuídos ao RLF, inclusive laringite de refluxo, estenose subglótica, úlceras de contato e granulomas e até mesmo carcinoma de laringe.^{2–5} Entretanto, há muita controvérsia em relação à apresentação clínica e ao diagnóstico do RLF. Disfonia, pigarro frequente, sensação de “globus” faríngeo, tosse crônica, gotejamento pós-nasal e disfagia já foram mencionados em muitos artigos na literatura como sintomas relacionados ao RLF. No entanto, há também muita controvérsia em relação à associação entre esses sintomas e o RLF.^{6–8}

O dispositivo Dx-pH orofaríngeo é uma técnica diagnóstica conhecida para o RLF e

tem sido considerada sensível na detecção de eventos de refluxo laringofaríngeo ácido. Essa técnica usa uma sonda transnasal fina que pode ser facilmente introduzida através da cavidade do nariz até a orofaringe. A ponta da sonda tem um sensor que pode detectar formas líquidas e aerossolizadas de ácido. O sensor registra os valores de pH duas vezes a cada segundo, monitora a hidratação, que pode eliminar os dados se a ponta secar, para evitar eventos de pseudo-refluxo.^{9,10}

Diferentemente do refluxo gastroesofágico (RGE), o RLF tem sido amplamente descrito na prática da otorrinolaringologia. Uma das principais diferenças relatadas entre o RLF e o RGE é o padrão de ocorrência dos episódios de refluxo. Os episódios de RLF geralmente ocorrem na posição ortostática durante o dia, enquanto os episódios de refluxo no RGE ocorrem com mais frequência na posição supina durante a noite ou durante o sono.^{11,12} Recentemente, um estudo de Scott et al.¹³ relatou a ocorrência do RLF exclusivamente na posição supina. Em outro estudo anterior de Beaver et al.,¹⁴ o RLF foi relatado com mais frequência na posição supina do que na posição ortostática. Curiosamente, os dois estudos acima usaram a recente tecnologia de monitoramento de 24 horas do pH orofaríngeo no diagnóstico de pacientes com RLF.

Dada a controvérsia sobre a descrição do padrão dos eventos de refluxo laringofaríngeo em relação à ocorrência primária na posição ortostática ou supina, a importância deste estudo é explorar o padrão de posição dos eventos de refluxo laringofaríngeo medido pelo monitoramento do pH orofaríngeo e comparar as características do refluxo em cada padrão.

Pacientes e método

O comitê de ética institucional da Faculdade de Medicina da King Saud University aprovou o estudo sob o IRB # E-16-1928.

Foi feita uma revisão retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes submetidos à pHmetria orofaríngea de 24 horas entre janeiro de 2014 e julho de 2015. Todos os pacientes adultos com monitoramento do pH orofaríngeo durante esse período foram incluídos no estudo. De acordo com o protocolo do estudo de monitoramento do pH em nosso centro, todos os pacientes tiveram de interromper qualquer medicamento anti-RLF 2 semanas antes da data do estudo. Assim, todos os pacientes submetidos ao estudo com menos de 2 semanas sem medicamentos foram excluídos. Também foram excluídos do estudo os pacientes com dados incompletos do índice de desvantagem vocal (IDV-10) e do índice de sintomas de refluxo (ISR).

O RLF foi avaliado com o monitoramento de 24 horas do pH orofaríngeo e, de acordo com os resultados, os indivíduos do estudo foram categorizados em dois grupos. Os pacientes com resultados positivos de refluxo ácido na posição ortostática foram incluídos no grupo RLF ortostático, enquanto aqueles com resultados de refluxo ácido positivo na posição supina foram incluídos no grupo RLF supino. Os dois grupos foram comparados quanto à apresentação clínica, aos resultados dos parâmetros compostos do monitoramento de 24 horas do pH orofaríngeo, bem como os resultados do IDV-10 e ISR.

Monitoramento de 24 horas do pH orofaríngeo

O sistema de sonda orofaríngea Dx-pH de 24 horas foi usado para confirmar o

diagnóstico de RLF. Após a inserção da sonda, os pacientes receberam instruções sobre como fazer o registro do horário da refeição e da posição supina no dispositivo e na forma de diário externo, enquanto mantinham suas atividades diárias normais durante o estudo.

Após 24 horas de gravação, os dados foram analisados com o *software* do sistema. Os limiares para identificar eventos de refluxo ácido foram definidos em 5,5 e 5 para as posições ortostática e supina, respectivamente. Depois de excluir os horários das refeições, o sistema automaticamente gera medidas de pH com base nos limiares de pH para as posições ortostática e supina. Três parâmetros principais são incorporados nessas medidas, inclusive o número de episódios de refluxo, a duração do episódio de refluxo mais longo e a porcentagem de tempo abaixo do limiar de pH predeterminado. Além disso, o sistema gera um escore composto total denominado escore de Ryan com base nos 3 parâmetros acima mencionados. Escores maiores do que 9,41 na posição ortostática e 6,80 na posição supina foram considerados sugestivos de RLF.¹⁵

Tabela 1 Distribuição dos resultados do refluxo laringofaríngeo nos grupos de estudo

Resultados da pHmetria orofaríngea	n (%)	Padrão
Ácido não detectado no RLF	82 (51%)	
Ácido detectado no RLF		RLF ácido na posição ortostática 49 (62%)
		RLF ácido na posição supina 20 (25%)
	79 (49%)	RLF misto – nas posições ortostática e supina 10 (13%)
Total	161	

Análise estatística

Com base no teste de normalidade, a estatística não paramétrica foi usada para comparar as variáveis deste estudo. O teste de Mann-Whitney foi usado para examinar as diferenças entre os grupos e o teste do qui-quadrado para comparar as variáveis qualitativas com um nível de significância de 0,05. O *software* Statistical Package for the Social Sciences, versão 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA), foi usado para todas as análises estatísticas.

Resultados

Dados demográficos dos pacientes

O estudo incluiu 161 pacientes com apresentação relacionada ao RLF e que foram submetidos a pHmetria orofaríngea de 24 horas. Participaram do estudo 97 indivíduos do sexo feminino e 64 do sexo masculino, com média de idade ($\pm$ DP) de 45,31 ($\pm$ 13,92) anos.

Resultados da pHmetria de 24 horas

A [tabela 1](#) mostra a distribuição do padrão do RLF entre os grupos de estudo. Os resultados da pHmetria mostraram que, dos 161 pacientes, 82 apresentavam refluxo não ácido e 79 pacientes tinham refluxo ácido. Entre os pacientes com refluxo ácido detectado, 62% tinham refluxo ácido na posição ortostática, 25% tinham refluxo ácido na posição supina e 13% apresentavam refluxo ácido nas posições supina e ortostática. Houve um número significativamente maior de pacientes com RLF na posição ortostática em relação ao RLF na posição supina. Além disso, ao comparar aos resultados de pH do grupo RLF na posição ortostática com o grupo RLF na posição supina, houve um número significativamente maior de episódios de RLF e um maior escore de Ryan composto total no grupo ortostático do que no grupo supino. No entanto, a porcentagem de tempo abaixo do pH basal e os parâmetros mais longos dos episódios de refluxo foram significativamente maiores no grupo supino ([tabela 2](#)).

Resultados do IDV-10 e ISR

A [tabela 3](#) mostra a comparação entre o grupo RLF na posição ortostática e o

Tabela 2 Comparação entre o RLF na posição ortostática e o RLF na posição supina em relação aos resultados da pHmetria orofaríngea

	RLF na posição ortostática	RLF na posição supina	p
Número de pacientes n (%)	49 (62%)	20 (25%)	< 0,0001
Número de episódios de refluxo ácido $\bar{X}$ (SD)	18,18 (17,08)	11,55 (6,17)	0,02
% porcentagem de tempo abaixo do valor basal de pH $\bar{X}$ (SD)	1,44 (1,98)	3,48 (2,81)	0,006
Episódio de refluxo mais longo $\bar{X}$ (SD)	4,49 (4,79)	10,16 (6,19)	0,001
Escore de Ryan $\bar{X}$ (SD)	58,65 (63,69)	16,16 (12,09)	<0,0001

Tabela 3 Comparação entre o RLF na posição ortostática e o RLF na posição supina em relação aos resultados do IDV e do ISR

	RLF na posição ortostática $\bar{X}$ (SD)	RLF na posição supina $\bar{X}$ (SD)	P
Escore IDV	11,57 (11,31)	8,02 (11,32)	0,26
Escore ISR	19,97 (10,22)	12,3 (5,76)	< 0,0001

grupo RLF na posição supina em relação às classificações do IDV-10 e ISR. Os escores do ISR foram significativamente mais altos no grupo RLF ortostático em comparação com o grupo supino. Por outro lado, e apesar dos escores mais altos do IDV-10 no grupo RLF ortostático, a diferença não atingiu níveis significantes entre os dois grupos.

Resultados de apresentação clínica

Achados laringoscópicos inespecíficos foram relatados nos grupos estudados, inclusive eritema da laringe posterior (70%), edema subglótico ou pseudossulco (66%), edema de aritenóide e hipertrofia interaritenóidea (61%). Disfonia, pigarro frequente, sensação globosa e tosse foram as apresentações clínicas investigadas entre os dois grupos neste estudo. Curiosamente, nenhum dos sintomas acima mencionados apresentou diferença significativa na comparação da apresentação clínica dos dois grupos ([tabela 4](#)).

Discussão

O principal objetivo deste estudo foi explorar as características relacionadas ao refluxo de padrões de posição entre um grupo de pacientes com refluxo laringofaríngeo diagnosticados com monitoramento de 24 horas do pH orofaríngeo. O refluxo laringofaríngeo pode ser classificado com base no

Tabela 4 Comparação entre o RLF na posição ortostática e o RLF na posição supina em relação à distribuição da apresentação clínica

	RLF na posição ortostática (n = 49) n (%)	RLF na posição supina (n = 20) n (%)	p
Disfonia	20 (29%)	17 (25%)	0,62
Sensação globosa	9 (13%)	8 (12%)	0,80
Pigarro frequente	9 (13%)	5 (7%)	0,28
Tosse	14 (20%)	7 (10%)	0,12

conteúdo do refluxo em RLF ácido e não ácido. O presente estudo revela que metade do grupo de estudo apresenta refluxo ácido. Esse grupo foi posteriormente dividido com base no padrão posicional de ocorrência em refluxo ortostático, refluxo supino e refluxo posicional duplo. De fato, o grupo de refluxo ácido na posição ortostática foi o grupo predominante, enquanto a minoria foi contabilizada como grupo posicional duplo e supino. Esse achado foi compatível com os resultados dos estudos de Ayazi et al.¹⁵ e Koufman et al.¹⁶. Hoppo et al.¹⁷ explicaram o mecanismo fisiopatológico da RLF em relação às posições do corpo. Eles relataram que pacientes com RLF ortostático apresentam barreiras antirrefluxo competentes enquanto estão na posição supina. Mudando para a posição ortostática, o ar intragástrico entra em contato com o esfíncter esofágico inferior (EEI), acompanha o aumento da pressão intra-abdominal. Dessa forma, o EEI irá relaxar em resposta à estimulação dos receptores de estiramento gástrico e resultar no RLF na posição ortostática. Além disso, a análise detalhada das medidas de 24 horas do pH orofaríngeo no presente estudo, inclusive o número de episódios de refluxo ácido, percentual de tempo abaixo do pH basal e escore de Ryan, revelou um número significativamente maior de episódios de refluxo no grupo ortostático em comparação ao grupo supino. Além disso, apesar de apresentar taxas significativamente mais altas de episódios de refluxo mais longos e porcentagem de tempo abaixo do pH da linha basal no grupo supino, devido provavelmente ao atraso na *clearance* ácido relacionado à posição supina, o escore de Ryan composto total do estudo de pH foi significativamente mais alto no grupo ortostático. Esses achados confirmam a hipótese de ocorrência de episódios de refluxo laringofaríngeo principalmente na posição ortostática. Embora usem a mesma tecnologia de diagnóstico para RLF, esses achados contradizem os achados dos estudos de Scott et al.¹³ e Beaver et al.¹⁴ mencionados anteriormente.

No presente estudo, usamos um sistema de sonda orofaríngea Dx-pH de 24 horas (Restech Corp., San Diego, CA) para o diagnóstico de RLF. Essa tecnologia provou ser sensível na detecção de episódios de refluxo laringofaríngeo ácido em comparação com as tradicionais técnicas de sondas duplas de pHmetria. Em seu estudo, Golub et al.⁹ relataram que os resultados do pH orofaríngeo se correlacionam intimamente com os resultados da sonda proximal nos estudos de pHmetria com sonda dupla ao medir a duração da exposição ao ácido. Além disso, eles observaram que essa tecnologia

é mais sensível do que o monitoramento de pH com sonda dupla na detecção da flutuação de pH. Além disso, o pH orofaríngeo foi relatado por Yuksel et al.¹⁸ como mais sensível que o monitoramento tradicional de pH na avaliação de pacientes com refluxo extraesofágico. Por outro lado, os resultados do pH orofaríngeo em comparação com o pH da impedância intraluminal multicanal (IIM-pH) são controversos. A maioria dos estudos relatou proporções variáveis entre os eventos de pH orofaríngeo e os eventos gastroesofágicos precedentes detectados pelo IIM-pH, variaram de 17% a 60%.^{19–21} Entretanto, uma possível explicação para essa correlação variável entre as duas técnicas é que nem todos os episódios de refluxo gastroesofágico atingem a área laringofaríngea. Esses resultados apoiam a confiabilidade da técnica de pH orofaríngeo, além de ser um procedimento menos invasivo em comparação com outras técnicas de pH.⁹

Um estudo de Johnston et al. avaliou a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e mostrou que o ponto de corte de pH acima de 4 levava à lesão celular da mucosa laringea.²² Além disso, Wiener et al. mostraram que uma mediana de 4 no esôfago distal é equivalente a aproximadamente 5,5 na laringofaringe.²³ No estudo atual, usamos o limiar de pH de 5,5 e 5 para diagnosticar o refluxo positivo nas posições ortostática e supina, respectivamente, conforme relatado em Ayazi et al.¹⁵ Em nossa coorte de estudo, o número de pacientes com RLF na posição ortostática foi significativamente maior do que o RLF na posição supina. Isso estava de acordo com outros resultados publicados em estudos anteriores.^{15,24}

O índice de sintomas de refluxo (ISR) é um dos testes não instrumentais usados para detectar a possibilidade de RLF desenvolvido em 2002. O ISR é um sistema de escore validado, que tem 9 questões referentes à presença de sintomas sugestivos de RLF.²⁵ O ISR foi traduzido e validado em vários idiomas. Farahat et al. publicaram uma validação em árabe do ISR que mantém a mesma validade do original.²⁶ Em nosso estudo, os escores do ISR foram significativamente maiores no grupo RLF na posição ortostática do que no grupo supino. Esses achados adicionam um apoio confirmatório da ideia geral da predominância do padrão ortostático de RLF sobre o RLF na posição supina.

O índice de desvantagem vocal (IDV-10) é uma medida de desfecho desenvolvida por Rosen et al. em 2004²⁷ para detectar a autopercepção de problemas de voz. Essa escala tem três domínios principais, físico, funcional e emocional. Na interpretação dessa escala, a gravidade do problema vocal está proporcionalmente relacionada ao maior escore na escala. Além disso, essa escala foi validada para ser usada em árabe, assim como em muitas outras línguas. Neste estudo, usamos o índice de desvantagem vocal em Árabe-10 (IDV-10)²⁸ para obter informações inferenciais entre os dois grupos. Curiosamente, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos de RLF ortostático e supino. De maneira similar, os sintomas laringeos relatados pelos pacientes foram avaliados entre os dois grupos de estudo. A disfonia foi citada como uma queixa comum entre os dois grupos. No entanto, as queixas menos citadas foram sensação de “globus” faríngeo e pigarro frequente da garganta no grupo ortostático, enquanto no grupo supino a queixa menos citada foi pigarro frequente da garganta. No presente estudo, não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à apresentação clínica. Isso pode ser devido ao

fato de que a maioria dos sintomas relatados pelos pacientes neste estudo, tais como disfonia, pigarro, sensação de "globus" faríngeo e tosse, é inespecífica para RLF e pode ser uma apresentação comum para outros problemas, inclusive alergia, gotejamento pós-nasal e uso indevido de voz.^{6-8,17,29}

Conclusão

Os resultados deste estudo mostraram que o refluxo laringofaríngeo pode ocorrer na posição ortostática ou supina, mas é mais comumente relatado na posição ortostática, independentemente da tecnologia usada para o monitoramento do pH. Além disso, a classificação do ISR e o escore composto de pH foram maiores na posição ortostática em comparação com a posição supina. Parece que a maioria das apresentações clínicas relacionadas à voz, inclusive a disfonia, não é específica para o refluxo laringofaríngeo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

À Reitoria de Pesquisa Científica da King Saud University pelo financiamento.

Referências

- Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123:385-8.
- Wong RK, Hanson DG, Waring PJ, Shaw G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:515-22.
- 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;101:1-78.
- Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94:516-9.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111:1313-7.
- Mesallam TA, Malki KH, Farahat M, Bukhari M, Alharethy S. Voice Problems among Laryngopharyngeal Reflux Patients Diagnosed with Oropharyngeal pH Monitoring. *Folia Phoniatr Logol.* 2013;65:280-7.
- Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: More questions than answers. *Clev Clin J Med.* 2010;77:327-34.
- Khan AM, Hashmi SR, Elahi F, Tariq M, Ingrams DR. Laryngopharyngeal reflux: A literature review. *Surgeon.* 2006;4:221-5.
- Golub JS, Johns MM, Lim JH, DelGaudio JM, Klein AM. Comparison of an Oropharyngeal pH Probe and a Standard Dual pH Probe for Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118:1-5.
- Wiener GJ, Kelly C, Wolf EH, Schmeltzer ME, Bankert CS. Dx-pH measurement system: a sensitive device for detecting liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux (SEGR). *Gastroenterology.* 2006;130 suppl S2:A-A115.
- Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB, Richter JE, Castell DO. Chronic Hoarseness Secondary to Gastroesophageal Reflux Disease - Documentation with 24-H Ambulatory Ph Monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1989;84:1503-8.
- Ulualp 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.
- Scott DR, Simon RA. Supraesophageal Reflux: Correlation of Position and Occurrence of Acid Reflux-Effect of Head-of-Bed Elevation on Supine Reflux. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:356-61.
- Beaver ME, Karow CM. Clinical utility of 24 hour pharyngeal pH monitoring for hoarseness. *J Laryngol Voice.* 2012;60-3.
- Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, Tang AL, Zehetner J, Leers JM, et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1422-9.
- Koufman JA, Wiener GJ, Wu WC, Castell DO. Reflux laryngitis and its sequelae: The diagnostic role of ambulatory 24-hour pH monitoring. *J Voice.* 1988;2:78-89.
- Hoppo T, Komatsu Y, Nieponice A, Schrenker J, Jobe BA. Toward an improved understanding of isolated upright reflux: positional effects on the lower esophageal sphincter in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *World J Surg.* 2012;36:1623-31.
- Yuksel ES, Slaughter JC, Mukhtar N, Ochieng M, Sun G, Goutte M, et al. An oropharyngeal pH monitoring device to evaluate patients with chronic laryngitis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:e315-23.
- Mazzoleni G, Vailati C, Lisma DG, Testoni PA, Passaretti S. Correlation between oropharyngeal pH-monitoring and esophageal pH-impedance monitoring in patients with suspected GERD-related extra-esophageal symptoms. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1557-64.
- Chiou E, Rosen R, Jiang H, Nurko S. Diagnosis of supra-esophageal gastric reflux: correlation of oropharyngeal pH with esophageal impedance monitoring for gastro-esophageal reflux. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;23, 717-e326.
- Becker V, Graf S, Schlag C, Schuster T, Feussner H, Schmid RM, et al. First Agreement Analysis and Day-to-Day Comparison of Pharyngeal pH Monitoring with pH/Impedance Monitoring in Patients with Suspected Laryngopharyngeal Reflux. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1096-101.
- Johnston N, Bulmer D, Ross PE, Panetti M, Ross PE, Pearson JP, et al. Cell Biology of Laryngeal Epithelial Defenses in Health and Disease: Further Studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112:481-91.
- Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, Wolf E, Schmeltzer M, Bankert C, et al. Oropharyngeal pH Monitoring for the Detection of Liquid and Aerosolized Supraesophageal Gastric Reflux. *J Voice.* 2009;23:498-504.
- Ulualp 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.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI). *J Voice.* 2002;16:274-7.
- Farahat M, Malki KH, Mesallam TA. Development of the Arabic version of Reflux Symptom Index. *J Voice.* 2012;26:e815-9.
- Rosen CA, Lee AS, Osborne J, Zullo T, Murry T. Development and Validation of the Voice Handicap Index-10. *Laryngoscope.* 2004;114:1549-56.
- Farahat M. Validity and reliability of voice handicap index-10. *Saudi J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2012;14:56-60.
- Farrokhi F, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Oral Dis.* 2007;13:349-59.