



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA

CENTRO REGIONAL DAS BEIRAS

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## **Doença do refluxo gastro esofágico e saúde oral**

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para a  
obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária*

Por

Elisabete Sofia Domingos Perdigão Rebotim

Viseu, 2015





UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA

CENTRO REGIONAL DAS BEIRAS

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## **Doença do refluxo gastro esofágico e saúde oral**

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para a  
obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária*

Orientador: Professor Doutor João Leite-Moreira

Co-orientador: Professor Doutor Jorge Marinho

Por

Elisabete Sofia Domingos Perdigão Rebotim

Viseu, 2015



*“Não me digam que o céu é o limite se existem pegadas na lua!”*

**Paul Brandt**



## AGRADECIMENTOS

### **Professor Doutor João Leite-Moreira**

Pela preocupação e orientação, pela competência pedagógica e científica, pelo saber transmitido e enriquecimento profissional, o meu sincero obrigado.

### **Professor Doutor Jorge Marinho**

Pela orientação, ajuda e apoio, apesar da distância

### **À minha mãe e irmã**

Por todo o amor, por todas as palavras de força e coragem, por todas as gargalhadas e abraços

### **Ao meu avô**

Pelo orgulho e preocupação demonstrados nestes cinco anos

### **Magda Mendes**

Por partilha de dias de aventura, dias de trabalho e de tese, dias de café e descontração, por toda a amizade, loucura e companhia

### **Aos TITE's**

Pela paciência, amizade, companhia e apoio,

Por serem a verdadeira família de Viseu

### **A todos**

Que de alguma forma contribuíram



## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença do refluxo gastro esofágico (DRGE) tem como principal causa o contacto não fisiológico do conteúdo gástrico e duodenal com as mucosas esofágicas, faríngeas e orais. Assim, de entre as manifestações extra esofágicas muitas são aquelas que atingem a cavidade oral. No entanto, para que estas ocorram, existem outros fatores que assumem um papel ativo. O fator tempo é crucial pois as complicações morfológicas e funcionais só ocorrem se este contato não fisiológico (já mencionado) acontecer de forma prolongada e contínua, ultrapassando os limites da resistência tecidual. No entanto outros fatores, tais como o stress, baixo índice de higiene oral, fragilidade do epitélio da cavidade oral (por condições prévias tais como uma esofagite com origem eosinofílica ou fungo cândida). O comprometimento imunológico e os fatores atrás enunciados atuam em sinergia com a regurgitação ácida. O Médico Dentista e o Médico Estomatologista poderão desempenhar um papel de grande relevo, quer no diagnóstico quer na reabilitação oral destes pacientes.

**OBJETIVOS:** Esta revisão pretende focar-se principalmente nas lesões da cavidade oral provocadas pela DRGE, assim como sobre os sinais e sintomas orais da referida doença.

**METODOLOGIA:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de todas as publicações referentes ao tema com recurso ao motor de pesquisa PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), usando como palavras-chave os termos MeSH enumerados seguidamente – “Doença do refluxo gastro esofágico”, “ fisiopatologia”, “manifestações” e “regurgitação ácida” juntamente com o operador booleano AND. Em relação aos critérios de inclusão estes basearam-se em artigos publicados em língua inglesa, fazendo uma restrição temporal desde o ano 2000 até à atualidade.

**CONCLUSÃO:** Muitas são as síndromes extra esofágicas características da DRGE, sendo que aquela que agride a cavidade oral compõe-se por lesões de erosão dentária, frequentemente resultantes da ação do ácido em conjunto com outros fatores, lesões da mucosa oral, mais raras, halitose, disfagia e diversas alterações salivares. O médico dentista ou estomatologista deve conhecer esta condição, bem como, de todas as alterações dentárias e orais de modo a poder diagnosticar, gerir e reabilitar adequadamente o equilíbrio oclusal e dentário e a saúde e bem-estar oral.

*Palavras-chave:* Doença do refluxo gastro esofágico, fisiopatologia, manifestações orais, regurgitação ácida, saúde oral.



## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Gastro esophageal reflux disease (GERD) is caused mainly by non physiologic contact between gastric and duodenal content and esophageal, pharyngeal and oral mucosa. This way, among all the extra-esophageal complications many affect oral cavity. However, they only occur if other factors are present on an active role. Time is essential for both morphological and functional complications but only if non-physiological contact already mentioned is prolonged and continuous, exceeding tissue resistance. There are other factors such as stress, poor oral hygiene and conditions that cause weakening of the epithelium such as eosinophilic or Candida esophagitis, impairment of inflammatory and immune defense capabilities; they all work synergistically with acid regurgitation. This drive us directly to the role of the dentist and medical doctor on the diagnosis and treatment of dental and oral rehabilitation.

**OBJECTIVES:** This review aims to focus primarily on oral cavity lesions caused by GERD, as well as about the oral signs and symptoms of this disease.

**METHODS:** We performed a bibliographic research of all publications on the subject with the search motor PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), using as key words the following MeSH terms: “Gastro esophageal reflux disease”, “physiopathology”, “oral complications”, “acid regurgitation” and “oral health” along with Boolean operator AND. In relation to these inclusion criteria were based on articles published in English, making a time restriction from 2000 to the present.

**CONCLUSION:** Many are the characteristic extra esophageal GERD syndromes, and one that attacks the oral cavity is composed by dental erosion lesions, often resulting assembly in acid action with other factors, less frequent oral lesions, halitosis, dysphasia and several salivary changes. The dentist or doctor must know this condition as well as all dental and oral changes so as to diagnose, manage and properly rehabilitate the occlusal and dental balance and oral health.

*Keywords:* Gastro esophageal reflux disease, physiopathology, oral complications, acid regurgitation, oral health



## ÍNDICE GERAL

1.	LISTA DE ABREVIATURAS .....	XV
2.	ÍNDICE DE TABELAS .....	XVII
3.	INTRODUÇÃO .....	3
4.	REVISÃO DA LITERATURA .....	7
4.1.	A DOENÇA DO REFLUXO GASTRO ESOFÁGICO: .....	8
4.2.	ALTERAÇÕES DA MUCOSA ESOFÁGICA NA DRGE:.....	15
4.2.1	Morfologia e histologia esofágicas: .....	15
4.2.2	Alterações histológicas na DRGE:.....	17
4.2.3	Papel do ácido nos danos esofágicos: .....	17
4.2.4	Neutralização ácida e efeito tampão: .....	19
4.2.5	Reparação tecidual:.....	20
4.2.6	A inflamação:.....	20
4.2.7	Mediadores inflamatórios:.....	21
4.3.	MANIFESTAÇÕES NA CAVIDADE ORAL .....	23
4.3.1	Alterações salivares.....	23
4.3.2	Alterações da mucosa oral: lesões no palato e úvula.....	27
4.3.3	Erosão Dentária.....	28
4.3.4	A erosão em sinergia abrasão, atrição ou abrfação:.....	31
4.3.5	Alterações do microbioma oral.....	32
4.3.6	Halitose.....	33
4.3.7	Disfagia .....	34
4.4.	OS EFEITOS DO REFLUXO EM SINERGIA COM OUTROS FATORES:	
	36	
4.4.1	Stress .....	36

4.4.2 Cândia Albicans e DRGE.....	37
4.4.3 Parafunção .....	39
4.5. TRATAMENTO:.....	41
5. DISCUSSÃO .....	45
6. CONCLUSÃO.....	53
7. REFERÊNCIAS .....	57

## **1. LISTA DE ABREVIATURAS**

DRGE – Doença do refluxo gastro esofágico

DRNE – Doença do refluxo não erosiva

ED – Erosão dentária

EEI – Esfíncter esofágico inferior

DEI – Dilatação dos espaços intercelulares

GI – Gastro intestinal

ARMM – Atividade rítmica dos músculos da mastigação

IBP – Inibidores da bomba de prótons

DVO – Dimensão vertical de oclusão



## 2. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Definição geral da doença do refluxo gastro esofágico adaptada daquela que foi definida pela *Classificação de Montreal* e exposição das síndromes esofágicas e extra esofágicas associadas. (4) .....9

Tabela 2 Manifestações extra esofágicas da DRGE, adaptado da classificação realizada por Farrokhi et al. (2007). (6) .....10

Tabela 3 Resultados obtidos em experiências que realizavam infusão ácida esofágica em indivíduos saudáveis e em pacientes com esofagite. (1) .....25

Tabela 4 Critérios utilizados e estandardizados por Lussi (1996) para avaliação clínica da erosão dentária em dentes anteriores e posteriores, gradando as manifestações de acordo com a severidade. ....30



***DOENÇA DO REFLUXO GASTRO ESOFÁGICO E SAÚDE ORAL***



### 3. INTRODUÇÃO

---

## INTRODUÇÃO

Muitas doenças ou patologias gastrointestinais manifestam-se através de alterações ou sinais noutros órgãos ou sistemas, como é o caso da cavidade oral. A Doença do Refluxo gastro esofágico (DRGE) constitui um destes exemplos, pois para além dos sinais e sintomas típicos, também se caracteriza por algumas manifestações extra esofágicas, sendo comuns aquelas que atingem os tecidos da cavidade oral.(1) Para além de ser uma condição prevalente, há tendência para que estes valores aumentem em todo o Mundo, sendo alarmante o fato desta patologia afetar e muito a qualidade de vida dos pacientes, conduzindo muitas vezes a diversas complicações. De modo a facilitar o diagnóstico bem como a abordagem e tratamento, foi criada uma definição e classificação globalmente aceite da DRGE, denominada a *Definição e Classificação de Montreal da Doença do refluxo gastro esofágico*. (1) (2)

Estas complicações podem constituir alterações morfológicas e histológicas semelhantes aos danos esofágicos ou consequência direta de alterações sistémicas decorrentes da doença. O *consenso de Montreal* classifica esta condição tendo em conta toda a gama de possíveis sinais e sintomas, desde manifestações esofágicas típicas a toda a variedade de sintomas atípicos. (1) (2)

Em relação aos sintomas específicos da DRGE podemos mencionar a regurgitação ácida, a pirose e dor no peito de carácter não específico (etiologia não cardíaca). As manifestações extra esofágicas são diversas, englobando o sistema bronco pulmonar (tosse crónica e doença pulmonar obstrutiva crónica), a cavidade oral (erosão dentária), algias ou queixas diversas ao nível dos aparelhos ocular, nasal e auricular entre outros sinais como rouquidão, disfagia, sinusite, laringite, faringite e distúrbios do sono. (3) Muitas vezes ocorre a procura de um médico especialista devido a problemas ao nível ocular, nasal ou pulmonar, por exemplo, sendo a DRGE a origem destas distintas manifestações. (4)

A DRGE pode ser classificada em três grandes grupos: DRNE (doença do refluxo não erosiva, ou seja, sintomático mas sem esofagite), DRGE com esofagite erosiva e DRGE com esófago de Barrett; no entanto, esta divisão apenas pode ser

estabelecida após a realização de um endoscopia, única forma de se visualizar as alterações que já possam ter ocorrido na mucosa esofágica. Se não for aplicado qualquer tratamento, a progressão da doença causará alterações clínicas, inicialmente esofagite, podendo culminar em adenocarcinoma esofágico. (3) (5)

O refluxo tem como causa a incompetência do esfíncter esofágico inferior, ou seja, a diminuição na pressão criada ao nível do mesmo, originando-se relaxamento transiente e refluxo do conteúdo gástrico pelo esófago até à cavidade oral. O refluxo pode acontecer normalmente em pequenas quantidades, sendo considerado fisiológico. Se o tempo a que estes tecidos estão expostos a um pH <4 aumentar, o refluxo é considerado patológico. Este contacto aumentado da mucosa esofágica com o ácido e enzimas digestivas promove primeiro uma irritação da mesma, posteriormente, a ocorrência dos sintomas característicos da doença e, caso se ultrapasse o limite da resistência ao conteúdo gástrico e duodenal, acarreta alteração da integridade desta barreira anti refluxo. (3)

Numa análise mais metódica das alterações ocorridas na cavidade oral derivadas desta patologia, não só a erosão dentária (ED) é relatada, mas também lesões oriundas de uma sinergia entre a erosão dentária, a abfração, a abrasão, o bruxismo, o stress, obesidade ou uma baixa higiene oral. A maior suscetibilidade dentária à cárie e a maior sensibilidade térmica, bem como, o comprometimento estético são causas diretas destas lesões referidas anteriormente, que afetarão as peças dentárias. Contudo, a erosão dentária é uma consequência tardia que vai depender do tempo de exposição ao ácido, existindo necessidade de um contacto prolongado e regular para que esta se verifique. (6) (7) (8)

No que se refere aos tecidos moles da cavidade oral, são descritas algumas lesões, localizadas preferencialmente no palato duro, palato mole e úvula: a presença de eritema inicial deve-se ao contacto direto e continuado com o conteúdo gástrico regurgitado. Disfagia, xerostomia, sensação de queimadura na cavidade oral e halitose

são outras complicações orais também relatadas, embora existam poucas evidências que comprovem uma relação causal com a DRGE, principalmente no caso da halitose. (9)

A ED causada pelo refluxo gastro esofágico exibe um padrão característico. Ao ocorrer o refluxo, o conteúdo gástrico passa pelo dorso do terço posterior da língua atingindo as superfícies palatinas dos molares e dentes anteriores do maxilar superior, afetando, também, as faces vestibulares dos molares inferiores. Esta afetação típica auxilia o profissional de saúde no diagnóstico, direcionando-o para a DRGE. (10)

Em estadios iniciais, a doença pode ser diagnosticada apenas através da descrição dos sintomas por parte do paciente, em fases mais avançadas é necessário proceder-se a exames de diagnóstico, como a endoscopia, exames radiográficos com utilização de contraste ou medição do pH e pressão ao nível do esfíncter esofágico inferior por cateter - manometria esofágica. (5)

A fisiopatologia da DRGE é complexa, para que esta se desenvolva diversas condições são essenciais; secreção gástrica e duodenal, ineficácia da barreira anti refluxo, problemas ao nível do “clearance” gástrico, e anormalidades nos mecanismos de defesa esofágicos. Para todos eles o evento inicial é comum e relaciona-se com o aumento da exposição do epitélio esofágico ao conteúdo gástrico e duodenal. Desde a inflamação da mucosa, com libertação de mediadores inflamatórios e pro-inflamatórios à infiltração de células imunes no epitélio, a gênese desta condição é multifatorial. A ocorrência de episódios frequentes de relaxamento do esfíncter esofágico inferior contribui em muito para o desenvolvimento da DRGE e pode ter a sua origem numa hérnia do hiato esofágico, obesidade, incompetência do esfíncter ou associado a medicação que interfira com as células musculares lisas (nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio e anticolinérgicos). (11)(12)

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

---

## REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1. A DOENÇA DO REFLUXO GASTRO ESOFÁGICO:

A doença do refluxo gastro esofágico (DRGE), ou todas as condições em que estejam presentes episódios de regurgitação do conteúdo gástrico e duodenal, figuram entre as desordens mais comuns na sociedade atual. A DRGE é uma desordem crónica que se caracteriza pelo refluxo não fisiológico do conteúdo gástrico e duodenal, com exposição prolongada das mucosas esofágicas, faríngeas e orais ao mesmo tempo, apresentando sintomas típicos como a pirose, a regurgitação ácida e a dor no peito precordialgia, de etiologia não cardíaca. (3) (12)

O esfíncter esofágico inferior (EEI), conjuntamente com o diafragma crural, permite a criação de uma pressão alta e constante, nesta zona, que irá funcionar como uma barreira que impossibilita que o refluxo ocorra. Aquando da deglutição, o EEI relaxa facultando a passagem do bolo alimentar do esófago para o estômago. O relaxamento do EEI também ocorre numa outra situação, denominada relaxamento transiente, fenómeno este não estimulado pela deglutição, que ocorre 3 a 6 vezes por hora. Este relaxamento consiste num mecanismo fisiológico que permite a ventilação de gás presente no estômago, originando a eructação. Ocorre quando a presença de ar ou alimentos no estômago despoleta um reflexo vaso-vagal que causa distensão estomacal. (13)

A diminuição na pressão causando um relaxamento transiente do esfíncter esofágico inferior tem um papel importante como agente etiológico da DRGE, pelo facto de nestes pacientes não ocorrer uma diminuição da pressão intra gástrica no período pós-prandial como se verifica em pacientes saudáveis. Deste modo, mais frequentemente ocorre distensão abdominal com diminuição da pressão no EEI e relaxamento transiente que possibilita o refluxo do conteúdo gástrico e duodenal para as mucosas esofágicas, faríngeas e orais. (3) (13)

A necessidade de se criar uma classificação unanimemente aceite que permita um entendimento global da DRGE por parte dos profissionais de saúde, de modo a facilitar não só a pesquisa e estudos acerca desta condição mas também o diagnóstico, seguimento e tratamento, levou a que se desenvolvesse a *Definição e Classificação de Montreal da Doença do Refluxo Gastro esofágico*: um consenso global baseado na evidência clínica. A DRGE foi então definida como a entidade clínica caracterizada por queixas e sintomas que afetem o bem-estar do paciente, ou seja, problemas somáticos, com origem na doença de refluxo. De seguida, foi feita uma divisão da patologia em que se consideram as síndromes intra e extra esofágicas, consoante as manifestações apresentadas. A tabela 1, engloba a definição geral da doença e as possíveis síndromes associadas. (2)

<b>DOENÇA DO REFLUXO GASTRO ESOFÁGICO</b>			
<b><u>Síndromes esofágicas</u></b>		<b><u>Síndromes extra esofágicas</u></b>	
<b>Síndromes sintomáticas</b>	<b>Síndromes com lesão esofágica</b>	<b>Associações estabelecidas</b>	<b>Associações propostas</b>
- Síndrome típico do refluxo;  - Síndrome do refluxo associado a dor no peito.	- Esofagite de refluxo; - Refluxo com estenose esofágica; - Esófago de Barrett; - Adenocarcinoma esofágico.	- Tosse crónica; - Laringite; - Asma; - Erosão dentária.	- Faringite; - Sinusite; - Fibrose pulmonar idiopática; - Otite média recorrente.

**Tabela 1 Definição geral da doença do refluxo gastro esofágico adaptada daquela que foi definida pela *Classificação de Montreal* e exposição das síndromes esofágicas e extra esofágicas associadas. (2)**

Existe uma diversidade de manifestações extra esofágicas associadas à presença de DRGE como laringite, faringite, sinusite crónica, erosão dentária, asma, tosse crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica, rouquidão, disfagia, distúrbios do sono e algeias ou queixas diversas ao nível das vias aéreas superiores, tais como nasofaringe, e rinofaringe região ocular e saco lacrimal, e orifício faríngeo da trompa de Eustáquio. Todas decorrem de uma invasão do conteúdo refluído para a laringe, faringe, cordas vocais, cavidade oral ou mesmo para o sistema traqueobrônquico. (14)

O diagnóstico preciso desta condição pode ser um desafio pelo facto de apenas metade dos pacientes com DRGE manifestarem os sintomas típicos e de ser comum a queixa de pirose sem que esteja presente a doença do refluxo. Farrokhi et al. (2008) apresenta todos aqueles que podem ser considerados os sinais e sintomas extra esofágicos, sejam eles menos ou mais prevalentes. A tabela 2 enumera-os, dividindo-os de acordo com o órgão ou sistema afetado. (4) (12)

<b>Cavidade oral</b>	<b>Manifestações nasais, auriculares e laringofaríngeas</b>	<b>Manifestações pulmonares</b>
<b>Sintomas:</b> Sensação de boca ardente; Sensibilidade na língua; Halitose	Tosse crónica; Rouquidão; Disfagia; Dor ou sensação queimadura esofágica; Disfonia; Gotejamento nasal; Apneia	Asma; Bronquite; Pneumonia; Fibrose pulmonar idiopática; Hemoptises.
<b>Sinais:</b> Úlceras orais dolorosas; Carcinoma oral das células escamosas; Erosão dentária; Hipersensibilidade dentinária; Perda da dimensão vertical de oclusão; Comprometimento estético; Disfunção e algias ao nível temporomandibular e miofacial	Edema e hiperémia da laringe; Hiperémia e hiperplasia linfóide da zona posterior da faringe; Granuloma; Úlceras de contato; Pólipos laríngeos; Estenose subglótica; Sinusite; Otite média; Edema de Reinke	

**Tabela 2 Manifestações extra esofágicas da DRGE, adaptado da classificação realizada por Farrokhi et al. (2007). (4)**

A severidade dos sintomas da doença e a ocorrência, distribuição e extensão das lesões características da mucosa esofágica vão depender daquele que pode ser considerado o trio de defesa das estruturas esofágicas, constituído pela barreira anti refluxo (esfíncter esofágico inferior), pela capacidade de clearance esofágico e pela resistência tecidual do epitélio esofágico. (15)

O refluxo continuado do conteúdo gástrico (ácido e pepsina) e duodenal (ácidos biliares e enzima pancreática tripsina) para o esófago, faringe e cavidade oral provocará falhas, interrupções e erosões da camada celular da mucosa, logo que os mecanismos defensivos se tornem ineficazes, como já mencionado, o esófago fica incapaz de reparar os danos locais. As lesões epiteliais ou a esofagite irão então desenvolver-se quando o conteúdo gastro – duodenal alcançar as mucosas já referidas, e superar os mecanismos de clearance, nomeadamente a motilidade esofágica e a secreção salivar. Estes fenómenos por si só não são suficientes, isto é, a capacidade de tamponar o ácido terá de ser também superada, culminando com a penetração do conteúdo refluído, no epitélio. (3) (4)

A resistência tecidual é limitada, por isso, é fundamental que a integridade epitelial (barreira anti refluxo) se mantenha, prevenindo-se assim a ocorrência de lesões e aparecimento das queixas. A barreira anti refluxo estabelece a sua função através da competência do EEI e do diafragma crural. Este último é uma estrutura muscular cruzada do diafragma torácico, formando o hiato aórtico e o hiato esofágico, funcionando como um esfíncter extrínseco, estando o EEI numa posição adjacente. Ambos permitem, em sinergia, o encerramento da união gastro esofágica, evitando o retorno do conteúdo gástrico para o esófago. (13) (15)

Existem duas hipóteses possíveis para explicar o modo como se originam e desenvolvem as lesões características da DRGE. A primeira, por contacto direto ou através de um reflexo no esófago distal, mediado pelo nervo pneumogástrico ou vago, causado pela exposição repetida ao ácido. (4)

A fisiopatologia desta condição é complexa e multifatorial, associando mecanismos inflamatórios e efeitos mediados pelo sistema imune. (12)

A existência de sintomatologia compatível com a DRGE mas ausência de danos visíveis na mucosa esofágica deve-se em parte, ao aumento da permeabilidade epitelial aos iões hidrogénio presentes no conteúdo gástrico que sofre refluxo. Para além disso, a endoscopia esofágica não é um meio disponível aquando do diagnóstico primário, pelo que as lesões epiteliais permanecem, muitas vezes, sem ser detetadas. (3)

Os pacientes que sofrem de DRGE são incluídos em duas diferentes categorias: DRNE (doença do refluxo não erosiva) e esofagite erosiva. A primeira, como já referido, é caracterizada pela manifestação dos sintomas sem deteção de lesões na mucosa esofágica através de endoscopia. A esofagite erosiva é caracterizada pela presença de edema e inflamação do esófago (englobando também o esófago de Barrett – frequentemente precursor de neoplasia esofágica). Outras classificações criam uma terceira divisão a qual corresponde à DRGE com esófago de Barrett. Esta nomenclatura e distribuição apenas podem ser feitas após endoscopia prévia, com a qual é possível visualizar a presença ou ausência de lesões na mucosa esofágica. A *Classificação de Montreal* acrescenta uma quarta divisão naqueles que são as síndromes com lesão esofágica, que consiste na síndrome com estenose esofágica. (5) (3) (2)

A estenose esofágica, bastante associada à disfagia, ocorre quando o organismo, ao tentar reparar os danos causados pelo contato com o conteúdo oriundo do estômago, causa uma excessiva fibrose na zona, tendo como consequências constrição luminal e espessamento das paredes esofágicas. Se estas alterações forem mínimas, o paciente pode não apresentar disfagia nem algias aquando da deglutição. (3)

Por sua vez, o esófago de Barrett é uma condição em que o epitélio escamoso do esófago distal é substituído por epitélio colunar e por células de Goblet secretoras de muco. Esta metaplasia deve-se à inflamação crónica derivada do dano causado por DRGE prolongada. A sequência pela qual se pode originar um adenocarcinoma esofágico inicia-se com uma esofagite crónica, posteriormente úlceras esofágicas que são acompanhadas por processos de regeneração e reparação epitelial parcial, que evoluem para esófago de Barrett, sendo este último o precursor da displasia de alto grau e neoplasia esofágica. (16)

Complicações como disfagia, tosse crónica, laringite e distúrbios do sono prejudicam a qualidade de vida do paciente. Por outro lado, situações de esófago de Barrett, adenocarcinoma esofágico, asma e fibrose pulmonar necessitam de especial atenção pelo potencial maligno ou pelo elevado índice de morbilidade a que o paciente fica sujeito. (3)

Sabe-se que o suco gástrico é o principal responsável pela sintomatologia da DRGE, contudo, sabe-se que também os outros componentes gástricos e duodenais

provocam sintomas, facto que é observado em situações de terapêutica com IBP (inibidores da bomba de protões - medicação anti ácida) a qual não impede a persistência de queixas (pirose e sensação de queimor retroesternal). As enzimas proteolíticas como a pepsina e a tripsina interferem com a integridade estrutural do epitélio da mucosa esofágica ao digerirem as superfícies celulares e promovendo desintegração celular. De acrescentar que a pepsina deverá ser o elemento central para o desencadear de pirose ou esofagite necessitando da presença de ácido para que a enzima passe à forma ativa; só com pH ambiente inferior a 4. Os ácidos biliares são causa também, de interferência na integridade da mucosa esofágica nas membranas celulares e nas adesões celulares; por outro lado, o seu carácter lipofílico permite-lhes atravessar a mucosa até à camada germinativa onde poderão intervir ao nível da função celular, causando mesmo desorganização da estrutura membranar. (17) (18)

A sintomatologia bem como os danos causados nos epitélios de revestimento, devem-se não só aos constituintes do refluxo, mas também ao volume e padrão de exposição ao conteúdo refluído. Um paciente percebe mais facilmente um episódio de refluxo se este apresentar um volume maior e uma maior extensão ao nível do esófago proximal. (18)

Para se avaliar a deglutição na componente esofágica, designadamente, a competência como barreira anti refluxo, utiliza-se a manometria ou, alternativamente, a radiografia de contraste com bário. A manometria mede a pressão gerada nos esfíncteres distal e proximal e no corpo do esófago, avaliando o peristaltismo e o sucesso da função dos esfíncteres, de grande interesse no diagnóstico da DRGE. A endoscopia, muito utilizada, pode atualmente ser complementada com o uso de endoscopia confocal a laser que permite um estudo mais detalhado da mucosa, evidenciando alterações do tipo displásico e alterações menores de carácter inflamatório. Em pacientes com esofagite de refluxo, a endossonografia permite visualizar as alterações inflamatórias ocorridas bem como anormalidades consequentes nos tecidos peri-esofágicos e nódulos linfáticos. A importância de avaliar todas estas modificações morfológicas, reside no facto de estas poderem afetar a motilidade esofágica e, por conseguinte, o “clearance” do ácido. (19)

O diagnóstico desta patologia acarreta algumas dificuldades, faltando-lhe objetividade. Apesar da pouca sensibilidade são os sintomas do refluxo, já mencionados, que na maioria das vezes, auxiliam no despiste da DRGE. A

monitorização ambulatória do pH esofágico é um meio comumente utilizado pela alta especificidade, embora possa ser pouco sensível e preciso. O tratamento com inibidores da bomba de prótons consiste num meio empírico e não comprovado, que apesar da pouca especificidade, nos direciona para o diagnóstico de DRGE caso haja melhoria sintomatológica. (20)

O facto de esta condição ser tão prevalente na atualidade pode dever-se à sua relação causal com outros fatores, também em crescimento nos dias de hoje, como a obesidade e a persistência de maus hábitos alimentares. Não só o estilo de vida contribui para a etiologia da DRGE mas também a existência prévia de uma hérnia do hiato que prejudica a funcionalidade da barreira de refluxo na junção gastro esofágica e atrasa o clearance do conteúdo ácido. Para além disso, alguns fármacos diminuem a pressão do EEI, podendo exacerbar ou precipitar a DRGE. (21)

A obesidade é um fator de risco, pelo facto de levar a um aumento da pressão intra-abdominal, prejudicando a funcionalidade do esfíncter; também o consequente aumento da pressão mecânica no diafragma que origina uma hérnia do hiato leva ao aumento do relaxamento transiente do esfíncter, desenvolvendo-se o refluxo do conteúdo gastro esofágico. A ingestão recorrente de alimentos gordos ricos em hidratos, usual em pacientes obesos, atrasa o esvaziamento gástrico, predispondo para a ocorrência de DRGE. (20)

## **4.2. ALTERAÇÕES DA MUCOSA ESOFÁGICA NA DRGE:**

### **4.2.1 Morfologia e histologia esofágicas:**

Em fases iniciais da doença, os danos causados são mínimos, encontrando-se modificações histológicas no epitélio da mucosa esofágica, tanto estruturais como funcionais. Para melhor perceber como ocorre a agressão da mucosa, é necessário entender a morfologia histológica da mesma. (22)

A mucosa esofágica é constituída por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado, contendo uma zona basal e uma zona mais superficial que pode ou não possuir lâmina própria numa posição subjacente. (23)

A zona mais superficial corresponde ao epitélio e possui três camadas celulares principais. Numa posição mais luminal encontra-se a camada córnea (stratum corneum); a camada espinhosa (stratum spinosum) constituída por várias camadas de células transportadoras numa localização subjacente e, por último, uma camada única ou dupla de células mitóticas ativas – camada germinativa (stratum germinatum). Inicialmente, numa mucosa saudável, será a camada córnea a providenciar a defesa, atuando como uma camada permeável. Esta tem na sua composição uma membrana de células apicais e os complexos apicais juncionais que têm a função de impedir a difusão do ácido para as células ou para os espaços intercelulares. A membrana celular apical baseia este papel no seu carácter hidrofóbico e na presença de canais catiónicos que são inibidos a um pH luminal ácido, enquanto o complexo apical juncional, cria uma via aquosa com permeabilidade seletiva formada por junções de oclusão, junções de adesão e desmossomas que, em conjunto, limitam a difusão iónica paracelular. Mais especificamente as junções de oclusão constituem o componente mais “estrito” da via, com as junções de adesão numa posição subjacente. A integridade estrutural é providenciada pelos desmossomas em íntima aposição com as membranas das células adjacentes. (22)

Os espaços intercelulares são preenchidos por uma matriz de glicoproteínas que se pensava desempenharem também um papel na limitação da difusão iónica paracelular, contudo, estudos recentes mostraram que a sua remoção através de digestão enzimática não prejudica a resistência elétrica (parâmetro fidedigno para a avaliação da difusão iónica paracelular). Por outro lado, a interrupção das ligações desmossómicas pelos filamentos intermédios provoca diretamente um aumento na permeabilidade paracelular. Em resumo, os complexos apicais juncionais e as membranas celulares apicais da camada córnea correspondem às estruturas que mais contribuem para que o epitélio esofágico seja resistente ao gradiente iónico (24)

O epitélio tem o papel de barreira, cujo sucesso depende diretamente do contacto célula a célula e da integridade do mesmo. Estes contactos celulares regulam o dinamismo das trocas através do epitélio, existindo uma triagem da difusão celular através das proteínas transmembranares. Como unidades estruturais deste sistema temos as já mencionadas junções de oclusão e adesão e os desmossomas (complexo apical juncional). As proteínas das junções de oclusão e adesão rodeiam todo o perímetro celular, criando uma barreira que separa o lúmen do espaço intercelular do epitélio. Os desmossomas criam apenas um ponto, contribuindo para a função de barreira indiretamente, permitindo uma próxima aposição das membranas das células adjacentes ao longo das múltiplas camadas epiteliais. (24)

O conteúdo gástrico é nocivo para a mucosa quando se ultrapassam os limites fisiológicos e defensivos. Este não consiste apenas no ácido hidrocloreídrico, mas também em enzimas, como é o caso da pepsina, também de origem gástrica, da tripsina pancreática e dos sais biliares. A pepsina e os sais biliares contribuem para o potencial nocivo do conteúdo regurgitado, ocorrendo um dano maior a pH ácido. (25) (22)

Um epitélio saudável é uma barreira efetiva contra o contacto entre o refluxo e os nociceptores localizados na lâmina própria, subjacente ao epitélio. O “clearance” luminal, constituído pelo peristaltismo e pela gravidade, permite que o contacto entre o conteúdo gástrico e a mucosa seja breve, em limites fisiológicos. A remoção do ácido é garantida pelas secreções salivares e secreções derivadas das glândulas esofágicas submucosas. Todos estes mecanismos em conjunto geram a chamada “tissue resistance”. (22)

#### **4.2.2 Alterações histológicas na DRGE:**

As modificações histológicas verificadas, mais especificamente na região da junção escamosa-colunar, consistem em: espessamento da camada basal de células escamosas com hiperplasia celular basal, aumento do comprimento das papilas e dilatação dos espaços intercelulares (DEI). (15)

O diagnóstico de DRGE pode ser feito se o comprimento das papilas se estender ao terço superior do epitélio e for acompanhado por hiperplasia celular basal. (23)

A DEI é sinal de aumento da permeabilidade paracelular, e pode ser explicativo da presença de pirose em pacientes em que não são verificadas anormalidades epiteliais esofágicas. Esta alteração é causada por forças osmóticas e vai permitir uma ação direta do ácido ou do conjunto ácido e pepsina ao nível dos complexos apicais juncionais. Para entender este mecanismo, Tobey et al. (2003), recorreu a modelos *in vitro* com mucosas esofágicas de ratos afetadas por ácido e pepsina de modo a analisar como ocorrem estas alterações histológicas e as suas implicações. Os resultados demonstraram lesões não erosivas, em que a dilatação dos espaços intercelulares apenas foi descoberta com microscopia eletrónica de transmissão. A DEI permite uma facilitação da penetração do conteúdo ácido e da estimulação dos nervos sensoriais presentes no epitélio. Esta dilatação desenvolve-se em associação com uma redução significativa da resistência transepitelial e um aumento da permeabilidade seletiva. Contudo, a dilatação dos espaços intercelulares não é um indicador específico para a DRGE, sendo um sinal de inflamação esofágica que reflete a severidade dos danos histológicos, qualquer que seja a sua etiologia. (26) (27)

#### **4.2.3 Papel do ácido nos danos esofágicos:**

O papel do ácido nas lesões epiteliais esofágicas está bem comprovado, gerando danos celulares ao interferir no equilíbrio iónico e do pH. (17)

Experiências animais comprovaram alterações morfológicas e funcionais no epitélio esofágico por perfusão ácida, nomeadamente o ácido hidrocloreídrico que inicialmente altera os complexos apicais juncionais o que leva a um direto aumento da permeabilidade paracelular com DEI (alteração não específica que pode também ser causada por sais biliares em ambiente ácido, meio hipertónico ou em pacientes com esofagite eosinofílica, esofagite por cândida ou cancro esofágico). Por outro lado, em humanos, o seu carácter lesivo é corroborado através de uma resposta clínica positiva e melhoria dos sinais e sintomas aquando de uma terapêutica com agentes que causam supressão ácida, como por exemplo, inibidores da bomba de prótons. (27) (28) (29)

Em relação às alterações ocorridas nos complexos apicais juncionais estas baseiam-se em modificações ao nível das proteínas das junções de oclusão (occludinas e claudinas 1, 3 e 4), no número de desmossomas e nas proteínas das junções de adesão (e-caderinas). Tudo se resume no aumento da permeabilidade paracelular que causa uma maior concentração luminal de iões hidrogénio que podem difundir para o espaço intercelular, acidificando-o. Conjuntamente, ocorre aumento da difusão paracelular de iões cloridrato colidindo num gradiente osmótico com movimento de água para os espaços intercelulares. A força hidrostática gerada causa a dilatação dos espaços intercelulares, que embora esteja presente em todas as camadas é mais notória nas camadas basais. (30)

A acidificação dos espaços intercelulares aciona os nociceptores sensíveis ao pH presentes na mucosa esofágica embora não esteja esclarecida a forma como o pH ácido luminal ativa estes nervos sensitivos, duas hipóteses são possíveis: difusão de iões hidrogénio que diretamente ativa os nociceptores ou estes são ativados pelo dióxido de carbono formado após a reação em que ocorre troca de  $H^+$  com iões bicarbonato presentes. (31)

Em ambas as situações é a transmissão deste sinal periférico ao cérebro que origina a pirose, sintoma este característico da DRGE. Ocorrerá também acidificação celular que é causa de dano celular ou mesmo necrose, porque as membranas basolaterais possuem na sua constituição os transportadores sódio-independentes (cloridrato-bicarbonato “exchanger”) que fazem absorção ácida, guiando-se pelo gradiente de concentração transmembranar de cloridrato e bicarbonato, sendo que, um pH intercelular baixo traduz-se num baixo pH intracelular e a persistência desta

acidificação do citoplasma celular causará uma cascata de eventos, culminando nas lesões celulares e necrose já mencionadas. (22)

Contudo, todas estas alterações descritas não são passíveis de serem causadas pelo ácido hidrocloreídrico se este não atuar em sinergia com os outros componentes do conteúdo refluído, a não ser que este se encontre em grandes concentrações ( $\text{pH} < 2$ ). (32)

#### **4.2.4 Neutralização ácida e efeito tampão:**

Alguns iões hidrogénio derivados do conteúdo gástrico podem difundir para o citosol ou espaços intercelulares sendo necessário meios adicionais de defesa, nomeadamente substâncias que os neutralizem com função de tampão – proteínas, fosfatos e o bicarbonato. Este último difunde rapidamente da corrente sanguínea para os espaços intra e extracelulares sendo depois transportado por proteínas nas membranas das células basolaterais para o citoplasma celular. Também pode ser produzido no interior das células ou em compartimentos intercelulares numa reação enzimática mediada pelas anidrases carbónicas. Deste modo, a difusão destes iões em quantidades insignificantes não trará qualquer impacto ou alteração num epitélio saudável pois estas são neutralizadas ou tamponadas. (28)

Quando os iões hidrogénio, sejam eles de origem metabólica ou oriundos do conteúdo gástrico que sofreu refluxo e difundiu para o interior da célula, sobrecarregam a capacidade de atuar como tampão celular, o pH citosólico desce para níveis acídicos o que tem de ser contrariado para que não ocorram danos celulares. As membranas celulares têm então transportadores com a função de remover os iões hidrogénio em excesso, aumentando o pH do citoplasma até à neutralidade. No que se refere às células esofágicas epiteliais temos um transportador sódio-dependente, um cloridrato-bicarbonato “exchanger” e um sódio-hidrogénio “exchanger” do isótopo 1, todos localizados na membrana basolateral. Estes transportadores cumprem o seu papel utilizando o gradiente transmembranar de iões sódio movendo-os para o citoplasma, seja promovendo a troca de sódio extracelular removendo diretamente o excedente de

iões H<sup>+</sup> intracelulares ou promovendo a troca de cloridrato intracelular pelo bicarbonato extracelular neutralizando o citosol.(33) (34) (35)

Caso haja basificação do pH é necessário existir um meio de contrariar esta elevação excessiva do pH, voltando à neutralidade. Esta função é cumprida pelos transportadores sódio-independentes, que promovem a troca de cloridrato extracelular por bicarbonato intracelular que consiste na adição de iões H<sup>+</sup> ao citosol. Assim, ocorre a eficaz regulação dos níveis de pH citoplásmico em níveis neutros. (22)

#### **4.2.5 Reparação tecidual:**

A restituição epitelial e a replicação epitelial são dois mecanismos epiteliais que impedem os danos celulares, ou mesmo a necrose. A restituição epitelial ocorrerá fazendo com que uma célula viável e saudável migre para uma posição adjacente a células em necrose sustentando a função de barreira do epitélio, este processo é rápido e não requer a presença de ácido desoxirribonucleico (DNA) nem síntese proteica. Por sua vez, a replicação é mais demorada pois depende de mecanismos como a mitose e a síntese de DNA e proteínas. Como o dano pode continuar a ocorrer enquanto decorrem estes processos de reparação, caso a exposição a ácido seja prolongada e constante, a taxa a que ocorre a regeneração terá de ser maior que aquela a que ocorrem as lesões para que estas não se tornem macroscópicas. (22)

#### **4.2.6 A inflamação:**

A inflamação consiste numa resposta tecidual que depende diretamente do grau, extensão, tipo e duração do dano. É acionada pela libertação de citocinas e quimiocinas pelas células lesadas, que difundirão para as áreas adjacentes e para a circulação sistémica, atraindo células imunes para a área atingida, que farão a remoção e digestão dos restos necróticos. Contudo, o processo inflamatório tem a capacidade de

lesar o epitélio, ao atrair células imunes que embora auxiliem na reparação também originam lesões adicionais. O papel da inflamação na criação de mais danos celulares também é verificado de modo indireto ao alterar a transmissão neuromuscular do músculo liso esofágico. Assim, pode causar a diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior, prejudicar a contratilidade peristáltica e levar à contração do músculo longitudinal que promove a criação de uma hérnia do hiato. Todas estas consequências da inflamação mencionadas geram mais refluxo e prejudicam o “clearance” do ácido, desenvolvendo-se um ciclo de consequências. A persistência destes fenómenos levará a mais danos celulares com maior ativação dos processos inflamatórios, e todos os mecanismos se repetem. (22)

#### **4.2.7 Mediadores inflamatórios:**

Os danos na mucosa, derivados desta condição são caracterizados pela presença de um infiltrado inflamatório não específico junto das células epiteliais lesadas. Diversos estudos são realizados focando-se na fisiopatologia da DRGE, principalmente, nas alterações ao nível das junções de oclusão e na perda da integridade epitelial. Não obstante, os processos inflamatórios causarão mudanças a nível molecular antes de quaisquer sinais microscópios ou macroscópios. A longo prazo são de mencionar três grandes complicações “major” devido à inflamação: distúrbios na motilidade, fibrose e, em última instância, carcinogénese. (11) (36) (37)

Como em qualquer situação inflamatória, temos a presença de diversos mediadores biológicos, como: quimiocinas e citocinas: Modulam diversas funções servindo como comunicadores entre células. As citocinas induzem, amplificam, perpetuam e terminam a inflamação. No que se refere à DRGE o conhecimento do perfil de atuação destes mediadores ainda é limitado, bem como a resposta tecidual ocorrida. (38)

As citocinas pro-inflamatórias IL-1, IL-6 e IL-8 são as mais estudadas na compreensão da DRGE. As alterações funcionais derivadas da ativação das mesmas podem ser específicas a este órgão e patologia, embora estas não estejam presentes

apenas no esófago. Nomeadamente a IL-8 é expressa em grandes quantidades na mucosa afetada pela regurgitação ácida, sendo um quimioatrativo e ativador de leucócitos e outras células não imunes. Um aumento na severidade dos sinais histológicos e endoscópicos correlaciona-se com um aumento também dos níveis de IL-8. As citocinas proinflamatórias IL-1 e IL-6 são ambas mediadores chave no controlo das respostas inflamatórias. Outros imunorreguladores como a IL-4 e a IL-10 inibem a libertação de citocinas proinflamatórias, embora estudos não comprovem um aumento das mesmas em pacientes com DRGE quando comparados com casos controlo, como se verificou em relação às citocinas proinflamatórias mencionadas anteriormente, demonstrado por Kanazawa et. al. (2003). De mencionar também o fator de ativação plaquetária (PAF) que é um fosfolípido proinflamatório e quimioatrativo que aumenta a aderência eosinofílica às células vasculares endoteliais, ativando células imunes e não imunes e outros mediadores inflamatórios como espécies reativas de oxigénio (ROS), causadoras de stress oxidativo e alterações da expressão proteica. Estas espécies reativas de oxigénio são geradas como resultado da interação entre o conteúdo refluído, nomeadamente, o ácido e a saliva devido ao alto teor de nitrito na saliva. O PAF é produzido e libertado aquando da exposição da mucosa esofágica ao conteúdo ácido, estando aumentado na camada muscular circular na esofagite crónica. (11)

Os processos inflamatórios não são impulsionados apenas por células imunes, considerando-se as células epiteliais como os principais iniciadores ao ativamente secretarem as citocinas pro-inflamatórias, PAF e ROS que, por sua vez, aumentam a resposta e dano epitelial e ativam células endoteliais e mesenquimais. (11)

Em condições normais, muito poucas células clássicas imunes são encontradas no esófago, o que acontece mesmo em fases iniciais da DRGE. O infiltrado inflamatório na DRGE inicia-se na submucosa e apenas depois progride para o epitélio. Hiperplasia das células basais e papilares são os acontecimentos que precedem a ocorrência e desenvolvimento de lesões de erosão na superfície da mucosa. Estes danos epiteliais são o resultado da resposta imune à inflamação presente, assim, é de esperar que serão os produtos desta resposta imunológica que contribuirão para os estados tardios da inflamação esofágica. A ativação de células não imunes (endoteliais e mesenquimais) bem como a hiperregulação de moléculas de adesão estão na base do recrutamento e retenção das células imunes clássicas, perpetuando a resposta inflamatória. (11) (39)

### **4.3. MANIFESTAÇÕES NA CAVIDADE ORAL**

A Doença do refluxo gastro esofágico está associada com a origem de diversas manifestações que atingem tecidos e órgãos extra esofágicos, nomeadamente a cavidade oral. Assim, muitas são as alterações ocorridas oralmente que devem ser identificadas como possíveis sinais da presença de DRGE nos pacientes que delas sofrem. (3)

#### **4.3.1 Alterações salivares**

A saliva desempenha um papel de relevo na cavidade oral ao cumprir funções como lubrificação e digestão. Atua ainda como mediador para fatores de crescimento. Estes promovem o crescimento e reparação de tecidos duros e tecidos moles da cavidade oral. Acresce referir que permite a manutenção de uma flora adequada e fisiológica e executa a função de tampão ao diluir o ácido intra luminal. (40) (41)

A concentração de ácido no conteúdo refluído causa o aumento do fluxo salivar bem como da concentração de bicarbonato secretado. (42)

De modo a cumprir a função de tampão, mantendo os níveis de pH nos valores adequados, a saliva possui três sistemas: fosfato, bicarbonato e proteínas. Para que este mecanismo seja desempenhado com sucesso é necessário que não ocorra diminuição do fluxo ou volume salivar. Situações de má nutrição derivadas de desordens alimentares como bulimia ou anorexia nervosa, por exemplo, vão afetar o volume de saliva secretada o que terá implicações ao nível da qualidade da função de tampão, culminando com um decréscimo do pH salivar. (40)

Uma alteração do pH salivar para valores inferiores a 5.5 é potencialmente lesiva, com a capacidade de contribuir para a destruição dos tecidos orais duros (esmalte e dentina dentários) e moles. (7)

A saliva vai atuar como um biofilme protetor no lúmen esofágico e na cavidade oral, neutralizando o ácido e influenciando o meio biológico epitelial através dos seus constituintes, principalmente bicarbonatos, mucinas, fator de crescimento epidermoide e prostaglandinas. (42)

A capacidade protetora da saliva para com as mucosas esofágica e oral tem sido amplamente estudada. Os fatores de crescimento nela presentes, principalmente o fator de crescimento epidermoide contêm propriedades citoprotetoras contra agentes irritantes e de cicatrização nas várias zonas do trato gastrointestinal, somando-lhe a capacidade de diminuir a permeabilidade do epitélio aos iões hidrogénio. Concomitantemente, a deficiência ao nível de um destes fatores de crescimento poderá contribuir para o desenvolvimento da DRGE. (43)

Quaisquer mudanças no valor do pH salivar vão ter repercussões no ambiente oral, iniciando-se com irritação da mucosa e tecidos moles e podendo afetar os recetores neurais. (44)

Num indivíduo saudável a taxa de volume salivar secretado por minuto ronda os 0.5ml e aquando de um estímulo químico ou mecânico ao nível do esófago esta taxa pode duplicar. (43)

Dutta et al. (2010), estudaram a modulação da salivacção em resposta a infusão ácida no esófago humano. Os resultados demonstraram um aumento do fluxo salivar aquando de uma infusão ácida proximal esofágica (maior do que aquela verificada quando a infusão é realizada ao nível do esófago distal) e esta estimulação ocorreu independentemente da concentração de ácido. Comprova-se assim, que a exposição ao ácido provocará estimulação da produção e fluxo salivar. (45)

Kongara et al. (1999), reuniram informações relativas a diferentes estudos relativamente à estimulação salivar com infusão ácida em humanos, englobando resultados referentes a pacientes saudáveis e a pacientes com esofagite. A Tabela 4 sumariza estes resultados, demonstrando um aumento no fluxo salivar nos dois grupos.

<b>Referência bibliográfica</b>	<b>Substância utilizada para a infusão</b>	<b>Alteração no fluxo salivar</b>	<b>Grupo</b>	<b>Conclusões</b>
Helm et al. (46)	HCL	Aumento	Controlo	A restauração de um nível de pH esofágico equilibrado e neutro, após acidificação, depende da capacidade tampão salivar
Dutta et al. (45)	HCL	Aumento	Controlo	O fluxo salivar produzido em resposta à acidificação depende da concentração de ácido
Sonnenberg et al. (47)	Ácido cítrico HCL	Aumento Aumento	Controlo Pacientes com esofagite	Não existiram diferenças na quantidade de fluxo salivar em resposta à acidificação entre indivíduos saudáveis e pacientes com esofagite
Helm et al. (48)	HCL	Aumento Aumento	Controlo Pacientes com esofagite	O fluxo salivar aumenta devido à infusão ácida no grupo controlo e em pacientes com esofagite

**Tabela 3 Resultados obtidos em experiências que realizavam infusão ácida esofágica em indivíduos saudáveis e em pacientes com esofagite. (43)**

A irritação da mucosa desencadeia a ativação das vias aferentes vagais esofágicas originando o fenómeno de salivação reflexa, o que se deveria constatar em pacientes com DRGE, contudo as queixas de xerostomia nestes pacientes são comuns. (42)

De acordo com a análise bibliográfica existem relatos, no que se refere à sintomatologia, de xerostomia mas também de fluxo salivar aumentado, tal como menciona Fede et al. (2008). (9) Contudo, o fluxo salivar basal é igual quando comparando pacientes com DRGE e pacientes saudáveis. Por outro lado, a quantidade

de saliva secretada por estimulação está aumentada como verifica a bibliografia e os estudos mencionados acima.

Contraditoriamente, a salivação por estimulação pode ser diminuída nestes pacientes, visto que, uma diminuição da deglutição devido à disfagia causa uma redução direta dos estímulos reflexos para a produção salivar o que pode justificar o relato de xerostomia ou sensação de “boca seca” como uma das queixas características da DRGE. (42)

Este fenómeno contraria a constatação de que em situações de dano da mucosa, como irritação, ocorre estimulação reflexa de saliva. A disfagia, já mencionada, pode também ser a base pela qual ocorrerá um aumento da quantidade de saliva presente na cavidade oral. Este mecanismo não está comprovado na DRGE, mas fazendo uma extrapolação de acordo com o que se verifica em pacientes com Parkinson, a hiperssalivação ocorre porque a disfagia diminui a frequência e a eficácia de deglutir a saliva, mesmo se a sua quantidade estiver diminuída, justificando-se a hiperssalivação como uma das queixas destes pacientes. (49) (50)

Verificou-se que com o avanço da idade, por razões ainda não conhecidas, a capacidade das glândulas salivares de reagir ao ácido diminui. Isto poderá dever-se a um comprometimento da capacidade de salivação ou de percepção neural ao nível do esófago. A incidência de lesões causadas pelo ácido ocorre predominantemente em pacientes idosos, daí que a existência das mesmas possa estar diretamente relacionada com a idade e a comprovada ineficiência da resposta salivar ao ácido. (47)

A saliva é também a forma como se forma uma película adquirida, em redor das peças dentárias, que reduz a quantidade de perda mineral pela erosão, num curto período de tempo, estabelecendo-se então a importância deste mecanismo na proteção contra o ácido e as lesões dentárias que dele advêm. (51)

#### **4.3.2 Alterações da mucosa oral: lesões no palato e úvula**

A presença de lesões simétricas bilaterais no palato duro, embora rara, pode estar correlacionada com desordens gastrointestinais, nomeadamente aquando de uma diminuição do valor de pH salivar. (52)

Comportamentos que envolvam a expulsão do conteúdo gástrico – vômito - pela cavidade oral como é o caso da bulimia, estão relacionados com a presença de lesões eritematosas na mucosa oral devido à ação direta do ácido. Na DRGE contudo, estas lesões epiteliais são raras. Esse facto pode derivar de os valores de pH serem mais elevados (menos acídicos), conforme o apresentado e demonstrados por Aframian et al. (2010) no seu estudo. Nesse trabalho estes autores compararam valores de pH em condições como bulimia nervosa e DRGE. (7)

Segundo Fede et al. (2008), na sua análise a 200 pacientes com DRGE, poderão ocorrer lesões eritematosas, nomeadamente, no palato duro e mole e úvula, causadas pelo contacto direto com o conteúdo ácido. Foi realizada uma história clínica detalhada destes pacientes, acompanhada por um exame clínico oral minucioso de modo a fazer o despiste de outras condições que pudessem ser etiologia das lesões encontradas. (9)

A eficácia da saliva como sistema tampão, através de três diferentes componentes – bicarbonato, fosfato e proteínas – permite que se mantenham valores de pH equilibrados, provocando a basificação do meio oral quando o pH desce, o que ajuda a evitar que se desenvolvam lesões da mucosa oral. (53)

McColl (2015) analisou a interação química que ocorre aquando do contato do ácido com a saliva. Refere que o ácido gástrico é um fator primordial no desenvolvimento de danos na mucosa esofágica. A cavidade oral possui um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado apenas ao nível da mucosa mastigatória, correspondente à gengiva, palato duro e superfície dorsal da língua. Também a mucosa esofágica apresenta um epitélio deste tipo, com as mesmas características. (54)

### 4.3.3 Erosão Dentária

A erosão dentária é definida como a perda progressiva dos tecidos duros dentários, devido a fenômenos químicos que não envolvem uma ação bacteriana. Pode ocorrer por dois diferentes fenômenos: pela remoção direta do tecido duro dentário por dissolução ou através da criação de uma fina camada já desgastada que está mais vulnerável ao desgaste mecânico; este segundo mecanismo leva-nos ao papel de outros agentes lesivos na origem destas alterações. (51) (55)

De etiologia multifatorial, a ocorrência destas lesões pode derivar da conjugação de fatores intrínsecos e extrínsecos. Como causa extrínseca da erosão dentária podemos mencionar a ingestão constante de alimentos e bebidas ácidas ou desmineralizantes, alguns fármacos com as mesmas propriedades como vitamina C em preparação efervescente. De etiologia intrínseca temos situações de vômito recorrente – desordens como bulimia ou anorexia – ou regurgitação do conteúdo gastrointestinal como é o caso da DRGE. (56)

A problemática da erosão dentária está relacionada não só com a lesão em si mas também com as consequências diretas da perda prematura dos tecidos dentários como a hipersensibilidade dentinária, irritação pulpar ou mesmo exposição da polpa, comprometimento estético pela perda de anatomia e forma dentária e pela cor amarelada derivada da dentina que estas peças dentárias exibem, aumento da incidência de lesões cáries e da suscetibilidade a outros fatores prejudiciais. (56) (57)

Todas estas alterações da forma dentária e do equilíbrio oclusal refletem-se pela perda da dimensão vertical por diminuição das coroas clínicas dentárias, inclinações e movimentação dentária, formação de diastemas, elevação da mandíbula acima do nível normal de contato oclusal devido à perda dentária estrutural e colapso da mordida. O pior prognóstico será aquele em que todos estes desequilíbrios e transformações culminam com a autorrotação da mandíbula e a redução da sobremordida horizontal aproximando-se de uma relação incisal topo-a-topo. Para além disso, obriga à necessidade de tratamentos reabilitadores dispendiosos e morosos. Ocorrera exacerbação destas consequências em pacientes bruxómanos ou se a ação do ácido se

mantiver com aumento da suscetibilidade à cárie devido à perda tecidual ocorrida e progressiva. (55)

O valor de pH crítico abaixo do qual se inicia a desmineralização do esmalte é de 5,5. De lembrar que muitas vezes estas lesões dentárias não ocorrem unicamente pela ação dos fatores mencionados acima, neste caso, pelo contacto com o conteúdo ácido regurgitado, mas por uma ação sinérgica entre este e outros fatores como a atrição e/ou abrasão. (6)

A saliva apresenta um papel crucial na proteção contra a erosão dentária, reduzindo os níveis acídicos à superfície do dente. Parâmetros relevantes neste mecanismo são a sua quantidade, a formação ou não de uma película de saliva à superfície das peças dentárias, a concentração de iões e a capacidade de atuar como tampão. (56)

O ácido hidroclorídrico, constituinte do conteúdo gástrico que sofre refluxo, agride os prismas de esmalte como o que ocorre na realização de condicionamento ácido aquando de restaurações a resinas compostas. A erosão, tal como a lesão cariosa, origina-se através da dissolução dos cristais de hidroxiapatite. (56)

Quando a erosão é o fator principal a causar o desgaste dentário, a aparência dos dentes apresenta características iniciais específicas deste tipo de lesão, nomeadamente, superfícies palatinas dos incisivos superiores brilhantes e desgastadas, com uma perda generalizada de anatomia. Estas são as zonas inicialmente afetadas visto serem as que primeiro contactam com o conteúdo regurgitado que é expelido através da faringe, pela maior distância às glândulas salivares major cuja libertação de saliva ajuda a neutralizar o ácido e pelo fato de a língua proteger as superfícies dos dentes inferiores e ajudar a manter o contacto entre as superfícies palatinas dos dentes maxilares e o ácido. (6) (58)

Com a contínua ação do ácido a superfície dentária vai alterar-se constantemente e o esmalte ou dentina vão se tornando gradualmente mais suscetíveis tanto à erosão como a outros fatores lesivos. Clinicamente estas peças dentárias exibirão uma aparência “escavada” ao nível das superfícies oclusais, aumento da translucidez incisal, visualização da dentina que pode estar exposta ou coberta por uma fina camada de esmalte conferindo uma coloração amarelada ao dente e as restaurações a amálgama

encontrar-se-ão salientes em relação aos tecidos duros dentários envolventes. Um extenso período de DRGE não controlada ou tratada levará a que ocorra também desgaste das superfícies oclusais dos dentes posteriores. (57) (59)

A detecção da lesão e quantificação do grau de erosão pelo Médico dentista baseia-se na análise visual e exame tátil, sendo o raio-x o principal meio complementar de diagnóstico. (60)

É necessário o profissional de saúde avaliar o grau de destruição das peças dentárias, pelo que, Lussi (1996) realizou uma classificação em que de acordo com o grau de destruição se atribui um grau, fazendo uma distinção entre dentes anteriores e posteriores. Esta distribuição permite a globalização da avaliação da severidade da erosão, permitindo que todos os estudos de casos clínicos apresentem uma base de diagnóstico comum, conferindo significância e objetividade às evidências clínicas. Abaixo, na tabela 3, encontram-se então os critérios utilizados na análise da erosão dentária. (10)

Nível	Crítérios dentes anteriores	Crítérios dentes posteriores
0	Sem evidência de erosão	Sem evidência de erosão
1	Perda de esmalte superficial sem envolvimento dentinário	Erosão do esmalte ao nível das fissuras ou cúspides não derivados de atrição; restaurações a amálgama superiores à superfície de esmalte
2	Erosão que se estende à dentina em pelo menos 1 dente	Erosão ao nível da dentina (não deriva de atrição) especialmente em palatino/lingual das cúspides dos molares superiores e inferiores
3	Erosão em pelo menos 4 dentes anteriores e/ou polpa visível em pelo menos 1 dente	Dentina exposta e perda óbvia da morfologia dentária e/ou erosão próxima da polpa

**Tabela 4 Critérios utilizados e standardizados por Lussi (1996) para avaliação clínica da erosão dentária em dentes anteriores e posteriores, valorizando as manifestações de acordo com a severidade.**

Em fases iniciais, esta lesão é apenas detetada com o esmalte limpo e seco. As primeiras consequências diretas da erosão consistem na fratura dos bordos incisais mais

finos e sensibilidade dentária. Num diagnóstico precoce da doença estes sinais são de extrema importância e a sua resolução poderá ser possível com tratamentos preventivos que conduzam à remineralização dentária em situações em que o dano não é irreversível ou restaurações diminutas, existindo a necessidade de se instituir um tratamento medicamentoso ou de modificação comportamental para que não se mantenha a atuação dos fatores etiológicos. (61) (62)

Na sequência da perda total do esmalte em peças dentárias afetadas pela erosão, o ácido continuará a atuar sobre a dentina. Ocorrerá, primeiro, dissolução ao nível da junção entre a dentina peritubular e intertubular, com perda posterior da dentina peritubular e aumento da abertura do lúmen tubular. Forma-se deste modo, uma camada superficial de matriz de colagénio desmineralizada. Se os processos de erosão, ou outros mecanismos prejudiciais, se mantiverem esta matriz será perdida, podendo culminar com exposição pulpar. (51)

O desgaste dentário derivado da erosão caracteriza-se por ser um fenómeno lento e progressivo. Muñoz et al. (2003), após um estudo prospetivo com 253 pacientes (72 correspondentes ao grupo controlo e 181 diagnosticados com DRGE), encontraram uma relação direta entre idade e a presença de erosão dentária nestes pacientes. Em pacientes de maior idade, o contacto com o ácido é também mais prolongado, o que permite o desenvolvimento destas lesões. (57) (63)

#### **4.3.4 A erosão em sinergia abrasão, atrição ou abrfação:**

Outro fator importante para o desenvolvimento da erosão é a integridade do esmalte. Um dente com prévia afetação do esmalte está mais suscetível ao ácido, e à perda ou lesão do esmalte. (10)

Num estudo *in vitro*, em que foram analisadas as consequências da ação simultânea da erosão com a abrasão, conclui-se que quando em conjunto estas atingem um maior desgaste dentário, com o aumento de 50%, do que aquando da sua ação isolada. Eisenburger et al. (2003), neste estudo, referem que um esmalte já amolecido

ou afetado pelo ácido é mais instável e facilmente removido pela ação curta e mesmo fraca de agentes abrasivos. A abrasão deriva muitas vezes de uma má escovagem e a sua ação está relacionada com a frequência, duração e força aplicada na mesma, pelo que uma alteração destes hábitos pelo paciente pode auxiliar na prevenção de mais lesões. (51)(64)

Lussi (2006) estudou a erosão dentária, da gestão ao tratamento e concluiu que o ataque por um agente químico, neste caso o ácido gástrico, enfraquece a superfície dentária e aumenta a suscetibilidade a forças mecânicas como aquelas que são características da abrasão, atrição ou abrfacção. (51)

Cada uma destas formas de desgaste dentário pode ocorrer isolada, causando por si só alterações dos tecidos duros, contudo, a maioria dos danos descobertos clinicamente derivam de uma sinergia entre estes mecanismos. A erosão pode causar perda da estrutura dentária, no entanto, serve muitas vezes como base para a interferência na integridade estrutural do dente que auxilia a posterior ação lesiva de outros agentes mecânicos. Desta forma, num dente já afetado pelo ácido, uma escovagem incorreta, a utilização frequente de uma pasta de dentes abrasiva ou outros meios que causem força mecânica vão ter mais facilidade em originar danos. (51)

#### **4.3.5 Alterações do microbioma oral**

A bactéria *S. mutans* reside na cavidade oral e consiste no principal agente etiológico microbiano da cárie dentária, cujo crescimento aumentado implica um aumento do risco a contrair lesões cariosas. (56)

Linnett et al. (2002), ao realizar um estudo à saúde oral de crianças com DRGE, coloca a hipótese do ambiente ácido oral, resultante desta condição, acarretar um crescimento aumentado de *S. mutans*. O seu estudo, bem como outros, não obteve resultados estatisticamente significantes quanto a esta hipótese, muitos deles referem uma grande similaridade entre a incidência de cárie, quando comparando indivíduos afetados pela DRGE com pacientes saudáveis. (61)

Contudo, foi relatado que, em meios com um pH ácido extremo, o crescimento das bactérias é diminuído. Embora esta bactéria tenha a capacidade de metabolizar a um valor de pH de 4,2, pensa-se que em pacientes com DRGE ativa o pH oral seja tão baixo que a atividade metabólica das mesmas cessa. Concomitantemente, o estudo de Cheung et al. (2005) refere que o ácido hidrocloreídrico, ao contatar com o dente, destrói a película superficial que o envolve e hidrolisa a placa bacteriana e as glicoproteínas presentes nesta película, eliminando também a maioria das bactérias. (56) (65)

Investigações e estudos contraditórios que apresentaram resultados contrários ao exposto anteriormente, em que a população de *S. mutans* estava aumentada, poderão ter chegado a estes resultados pelo facto desta bactéria poder ser capaz de adaptar-se a meio acídico extremo (desde que a descida do pH seja lenta e progressiva e não súbita). (66)

#### **4.3.6 Halitose**

Embora existam relatos de halitose como uma das consequências da DRGE, não existe evidência estatística que o possa comprovar. A falha na investigação desta manifestação consiste no facto de os estudos feitos não realizarem um exame oral preciso ou um meio objetivo de comprovar a DRGE como causa. Não esquecer que existe também a necessidade de descartar outros fatores etiológicos como a condição oral destes pacientes, nomeadamente, patologia periodontal, úlcera péptica ou infeção por *H. pylori*. (67) (68)

Novos estudos são necessários, com maiores amostras de pacientes com DRGE cujos resultados pudessem ser estatisticamente relevantes e em que seja possível, de forma objetiva, descartar a condição oral como causa direta, o que é possível através do estudo de pacientes desdentados ou fazendo uma comparação deste sintoma antes e após o tratamento da DRGE, para que se possa criar uma correspondência causa-efeito. (67)

Segundo Struch et al. (2005), num estudo com pacientes com DRGE, desdentados e não desdentados, com queixas de halitose, existe uma relação entre o diagnóstico da condição e a presença de halitose, sendo que, o risco de halitose aumenta com a severidade da doença. (67)

Biologicamente esta associação é possível; em primeira instância, o conteúdo regurgitado atinge a nasofaringe acumulando-se no dorso posterior da língua sendo o revestimento da língua o mediador podendo originar-se este odor na cavidade oral, por outro lado, a incompetência do esfíncter esofágico inferior permite o refluxo não só do conteúdo gástrico mas também do gás intestinal para o esôfago o que origina este odor desagradável na cavidade oral, por último, a halitose pode derivar da lesão direta da ação ácido-péptica ao tecido supraesofágico, com inflamação das mucosas orofaríngeas como causa da halitose. (67) (69) (70)

Os pacientes com DRGE usualmente relatam uma sensação de “mau gosto” na cavidade oral que pode confundir-se com a presença concreta de halitose. Estudos neuro cognitivos das sensações a nível oral comprovaram uma interação íntima entre o olfato e o paladar que atuam em sinestesia, percebendo-se que ocorra uma falsa queixa de halitose pelos pacientes. Assim, torna-se necessário aquando da realização de estudos acerca da prevalência deste sintoma como consequência da DRGE fazer o despiste entre a sensação de mau paladar na cavidade oral ou halitose propriamente dita. (67) (71)

De entre os fatores que causam halitose, o crescimento aumentado de bactérias anaeróbias no meio oral podem predispor para o surgimento de halitose. Deste modo, a acumulação de restos alimentares nas bolsas periodontais com formação de cálculo, descamação celular oral, fluxo salivar diminuído e a formação de muco nos seios sinusais ou na zona da orofaringe são meios favoráveis ao crescimento não fisiológico destas bactérias, bem como a zona das amígdalas e a zona posterior da língua são locais igualmente propícios a este fenómeno, originando-se halitose. A DRGE é, então, um possível modo, tanto através da formação de muco como pelo fluxo salivar diminuído pelo qual poderá desenvolver-se esta sintomatologia. (72)

#### **4.3.7 Disfagia**

A disfagia consiste na sensação de dificuldade a deglutir que pode ser acompanhada por dor. Os pacientes referem uma sensação de obstrução à passagem dos alimentos. Um estudo de Esfandyari et al. (2002) comprova a associação entre a queixa

de disfagia e o diagnóstico de DRGE, pois a maioria dos pacientes com este sintoma sofriam também de doença do refluxo. (73)

Vakil et al. (2004) verificaram, ao avaliar a severidade e prevalência de disfagia em 11.945 pacientes com comprovada esofagite erosiva, que altos níveis de disfagia se correlacionavam com alta severidade da pirose e que, normalmente, os dois sintomas ocorrem em conjunto na maioria dos pacientes. Deste modo, e como a pirose é um sintoma típico da DRGE, o relato de disfagia por um paciente deve levar ao despiste da presença de doença do refluxo. (74)

Não existem evidências de que este sintoma consiga prever a existência de lesão esofágica ou da severidade da mesma, pois, como observado neste estudo, a disfagia está presente em DRGE não complicada ou DRNE. (74)

Outro estudo de Triadafilopoulos et. al. (1989) determinou a frequência de disfagia não obstrutiva em pacientes com DRGE, tentando correlacionar a sua origem com os níveis de pH e com alterações da motilidade esofágica, concluindo que o conteúdo ácido no esôfago distal desencadeia a sensação de disfagia. (75)

Jacob et al. (1990) avaliaram se a disfagia se relaciona com alterações do peristaltismo esofágico. Os resultados obtidos evidenciaram que este sintoma deriva da diminuição da capacidade de clearance esofágico que prejudica o transporte do bolo alimentar. Muitos dos pacientes, para além do relato de disfagia, indicaram que este era acompanhado por algias e aumento salivar. Esta associação é explicada pelo facto da disfagia implicar uma diminuição da deglutição com conseqüente aumento da quantidade de saliva presente na cavidade oral. (76)

#### **4.4. OS EFEITOS DO REFLUXO EM SINERGIA COM OUTROS FATORES:**

##### **4.4.1 Stress**

A pirose consiste num dos principais sintomas da DRGE, derivada de uma exposição aguda ou crónica ao ácido gástrico. O contato com o conteúdo gástrico, nomeadamente, o ácido hidrocloreídrico, sensibiliza as vias aferentes esofágicas, sendo que, esta sensibilização periférica pode ocorrer diretamente (ativação dos canais iónicos sensíveis ao ácido) ou através de mediadores inflamatórios associados à esofagite. Poderá também desenvolver-se uma sensibilização central (espinal), em que o ácido não será o único fator modulador. Fatores psicológicos como ansiedade ou depressão podem, igualmente, causar sensibilização ou aumento da perceção dos sintomas relacionados com o refluxo. A experiência sensorial é influenciada pelo contexto emocional. (77)

Segundo McDonald-Haile J. et al, intervenções que visem a diminuição do stress em pacientes com DRGE demonstraram uma melhoria nos sintomas e uma redução significativa na taxa de exposição total ao ácido. Demonstra-se então o conceito de que interações entre o cérebro e o aparelho gastrointestinal são importantes na perceção sintomática e respostas fisiológicas do esófago em pacientes com DRGE. (78)

O estudo de M. Philips et al. (2003) concluiu que quando expostos a um elemento stressante, os pacientes com DRGE apresentaram uma maior perceção e resposta emocional ao ácido intra esofágico, quando comparados com indivíduos saudáveis. Este efeito foi relatado, independentemente da presença ou não de inflamação esofágica. (79)

Como possíveis mecanismos para uma modulação sintomática induzida pelo stress temos a modulação da motilidade esofágica pelo stress, a sensibilidade periférica aferente ou amplificação da dor induzida pelo stress. Estas descobertas são consistentes com uma alteração da perceção central da dor induzida pelo stress, possivelmente relacionada com modulação límbica. (79)

Beaumont (1833) e Pavlov (1910) demonstraram que eventos sensitivos externos conduzem a reações emocionais fortes que podem alterar a função gastrointestinal (GI). Uma íntima relação entre a função GI e o estado emocional é referida, muitas vezes, em pacientes com desordens funcionais ao nível GI. (79)

Segundo Oudenhove et al. (2007) o estado psicológico tanto emocional como cognitivo vai afetar a função sensorial e motora gastrointestinal, referindo mesmo que existe “uma relação entre fatores psicológicos e a hipersensibilidade visceral”, demonstrado por estudos elaborados em pacientes com desordens da função GI. Contudo a forma como ocorre esta interação ainda não conseguiu ser objetivamente explicada e comprovada. (80)

O sistema nervoso central (SNC) regula as funções gastrointestinais a partir de interações entre o sistema imune e o sistema nervoso entérico. A exposição ao stress por agentes físicos ou psicológicos, que atuem através do SNC, alteram marcadamente as funções secretoras e motoras GI. Esta íntima relação foi comprovada por uma experiência denominada “cold pain stress”, relatada por Santos et. al. (81)

Evidenciou-se, “*in vivo*”, uma íntima relação anatómica e funcional entre as células mastóides e o sistema nervoso entérico. Verifica-se libertação de histamina e triptase a partir das células mastóides como resposta a estados de stress. Ao nível do sistema gastrointestinal as respostas ao stress serão semelhantes àquelas que podem ser provocadas por agentes alérgenos. (19)

#### **4.4.2 Cândida Albicans e DRGE**

Num indivíduo saudável podemos encontrar fungos da espécie *Candida* sp, sendo denominado como microrganismo comensal. (82) No trato gastrointestinal, contudo, estes existem em pequeno número, não tendo qualquer importância clínica, e o organismo humano garante o controlo de crescimento destas espécies através da motilidade gástrica. Os outros microrganismos da flora gastrointestinal também impedem um desenvolvimento deste fungo para níveis não fisiológicos. (83) Sendo que

uma esofagite por cândida é caracterizada pela presença de hifas (constituintes do micélio do fungo), confirmado pela realização de uma citologia ou evidência de invasão tecidual ou da mucosa por biópsia. (84)

Todas as situações que possam alterar este micro ambiente, como terapia supressora, antibiótica, doença cancerígena, diabetes mellitus, alcoolismo, danos prévios da mucosa, cirurgia gástrica realizada anteriormente, deficiência imunitária, desordens ao nível da motilidade esofágica ou condições reumatológicas são considerados fatores de risco para o crescimento do fungo cândida. (85) (86) Sabe-se que pacientes que tomam corticosteroides apresentam, também, risco aumentado para o desenvolvimento de candidíase esofágica. (86) Acresce referir que em situações de candidíase esofágica aumenta a predisposição ao desenvolvimento de uma esofagite por cândida, devido à obstrução funcional e mecânica do esófago com estase e excessivo crescimento do fungo. (85)

As barreiras epiteliais protegem o organismo humano contra agressores químicos e biológicos, onde estão incluídos os fungos, através da descamação epitelial, formação de junções de oclusão, transmigração de macrófagos ou secreção de substâncias antimicrobianas constituintes do sistema imune (anticorpos, lisozimas e/ou defensinas). (83)

A realização de uma endoscopia em pacientes com esofagite causada pelo fungo cândida, revelará inicialmente uma situação de hiperémia e gradualmente com o desenrolar da patologia diferentes estágios de inflamação e diferentes graus de severidade. (87) (82)

A esofagite por cândida desenvolve-se, inicialmente, com a colonização do esófago e, de seguida, com a invasão das camadas epiteliais. Poderá ocorrer inibição desta colonização se não existirem os fatores de risco mencionados ou com o auxílio de mecanismos como a salivação, o clearance do conteúdo esofágico luminal, a presença de uma mucosa intacta que consiga eficientemente exercer a sua função de barreira ou através da manutenção de uma flora bacteriana e fúngica normal. (85)

A fisiopatologia desta infecção por *Candida* consiste num fenómeno complexo, que se baseia tanto na virulência do fungo colonizador como na suscetibilidade da mucosa (devido ao seu prévio comprometimento) e do hospedeiro. (84)

Como analisado anteriormente, o contato da mucosa esofágica com o ácido gástrico ou com a pepsina causa numa fase inicial alterações histológicas, nomeadamente, DEI. Esta modificação epitelial não é exclusiva da DRGE e pode ocorrer em casos de infecção por *Candida albicans* que por sua vez origina esofagite. Sabendo que a DEI facilita a penetração e ação do ácido na mucosa, torna-se óbvio que esta infecção em sinergia com a problemática do refluxo poderá levar a que desenvolvam mais alterações e posteriormente lesões do esófago, com agravamento da DRGE. (27)

Kiehne et al. (2005), avaliaram a expressão de citocinas (moléculas mediadores da resposta imune) em situações de esofagite de refluxo e de infecção esofágica por *Candida* sp e comprovaram que a expressão das mesmas, especificamente a interleucina 10, que está ausente aquando da condição causada pelo fungo, mas ocorre na esofagite derivada do refluxo ácido. Esta interleucina é uma citocina inibitória, relevante no controlo imunológico da resposta inflamatória. Sabe-se que a amplificação da inflamação resulta em dano adicional para os tecidos, pelo que, na ausência da interleucina 10, se espera que não haja regulação destes mecanismos desenvolvendo-se danos acrescidos. Deste modo, uma esofagite etiologicamente derivada da infecção pelo fungo apresentará maior dano epitelial da mucosa esofágica, com maior suscetibilidade ao ácido aquando de simultaneidade das duas condições. Comprova-se então que uma esofagite por *Candida* sp vulnerabiliza o esófago à ação lesiva do conteúdo que sofre refluxo. (83)

#### **4.4.3 Parafunção**

O bruxismo consiste numa atividade patológica do sistema estomatognático em que o paciente range ou faz cerramento dentário conjugado com parafunção mandibular. Como consequências podemos referir o desgaste dentário (atrição), fratura, alterações periodontais (recessões gengivais ou mobilidade dentária), hipersensibilidade, desconforto dos músculos da mastigação e dor ou desordens temporomandibulares. (88)

Lavigne et al. (2001), procederam ao estudo do bruxismo noturno em relação com a ocorrência de refluxo, concluindo que a maioria dos episódios de bruxismo corresponde a atividade rítmica dos músculos da mastigação (ARMM). Este fenómeno ocorre, normalmente, em posição supina e acompanhado por deglutição salivar. Observou que pacientes com bruxismo apresentavam mais episódios noturnos de refluxo gastroesofágico, com um valor de pH inferior a 4, quando comparado com o grupo controlo que não sofria de parafunção. Este estudo comprovou que, aquando da ocorrência do refluxo noturno, estes fenómenos são também acompanhados por ARMM e deglutição salivar. A terapia consistiu noutra forma de comprovar a interação entre o bruxismo e o refluxo, visto que, após medicação destes pacientes com inibidores da bomba de prótons, que equilibram o pH gástrico, esofágico e oral, ocorreu uma diminuição da frequência de ARMM que acompanha sempre a parafunção noturna. (89) (90)

O médico dentista necessita de saber como se apresentam clinicamente as lesões derivadas do bruxismo, ou seja, causadas pela atrição. Estas consistem em desgaste oclusal, com perda das cúspides e da anatomia oclusal e incisal, pode ocorrer mesmo fratura das cúspides ou de restaurações existentes. Deste modo, numa análise clínica cuidada, poderá detetar a existência de lesões dentárias coincidentes com erosão dentária mas também com atrição (dano característico de pacientes bruxómanos). Este diagnóstico permite a correta resolução da problemática que envolverá não só o tratamento de lesões causadas pelo ácido mas derivadas de uma sinergia com fenómenos parafuncionais que engloba medidas adequadas a esta situação específica e diferenciada. (88)

Como já referido, as lesões dentárias próprias da DRGE estão relacionadas com a erosão dentária, contudo o seu desenvolvimento depende da presença de outros fatores predisponentes como a atrição, atuando assim em simultâneo. O agente erosivo, neste caso o ácido gástrico, vai lesar as zonas já fragilizadas e desgastadas devido ao bruxismo. O inverso é também aplicável já que foi comprovado que uma superfície dentária desgastada ou atacada pelo ácido está mais predisposta a ser lesada por forças mecânicas, derivadas da parafunção. (51) (91)

#### 4.5. TRATAMENTO:

A DRGE, devido à complexidade apresentada no que se refere aos sinais e sintomas, implica que se proceda a um tratamento específico da patologia associado a terapias direcionadas a cada manifestação apresentada. Verifica-se que, muitas das síndromes extra esofágicas, demonstram melhorias como consequência da terapia específica do refluxo. (2)

A forma de tratamento da DRGE mais comum consiste na terapêutica empírica, através da medicação que causa supressão ácida. Quando este tipo de tratamento é eficaz na eliminação ou melhoria da sintomatologia manifestada, funciona também como um modo de confirmação do diagnóstico quando este é feito apenas através da análise dos sintomas, sem confirmação objetiva. (4)

Esta terapêutica empírica faz-se através da administração mais frequente de IBP. A sua toma deve ser de uma vez por dia quando estamos perante um paciente que apresenta a sintomatologia típica, como pirose e regurgitação ácida e de duas vezes ao dia quando estes sintomas estão ausentes, mas há relato de algumas das manifestações extra esofágicas comuns na DRGE. (92)

Relativamente, às manifestações que afetam a cavidade oral, o médico dentista e o médico estomatologista devem ter conhecimento que em relação às peças dentárias, não se verificam só lesões derivadas da erosão, mas também, uma grande variedade de consequências diretas da perda dos tecidos duros dentários, tais como diminuição das coroas clínicas e alteração da forma dentária. Estas mudanças podem gerar rotações, extrusão, movimentação dentária, diastemas e colapso da mordida. Toda esta desproporção oclusal deve ser tida em conta, e o equilíbrio e estabilidade oclusais devem ser restabelecidos. (55)

Caso as alterações dentárias estruturais sejam de grande severidade, o profissional de saúde deve numa primeira fase, basear-se na verificação da dimensão vertical de oclusão (DVO). Se tiver ocorrido alteração da mesma é necessário calcular a DVO correta para o paciente através dos métodos adequados e aplicá-la nos tratamentos reabilitadores dentários e oclusais. (6)

Relativamente à erosão dentária, especificamente, estratégias preventivas e restauradoras consistem no tratamento adequado. Como prevenção, estes pacientes devem proceder à toma da medicação anti ácida imediatamente após um episódio de refluxo, ao uso de colutórios com um pH neutro ou soluções neutras de fluoreto de sódio de modo a impedir a progressão das lesões já existentes. Para além disso, um regime dietético adequado, evitando alimentos ou bebidas ácidas, uma higiene oral adequada, adoção de mecanismos que possam estimular o fluxo salivar e a otimização dos regimes de flúor são medidas cuja eficácia no impedimento de progressão de lesões já existentes não está comprovada mas que são preconizadas pela maioria dos médicos dentistas e estomatologistas. (4) (93)

Dentro dos tratamentos restauradores muitas são as opções: restaurações diretas e indiretas a resina composta ou reabilitação com coroas totais ou parciais (metálicas, metalo-cerâmicas ou apenas cerâmicas). É necessário ter em conta que o tratamento à DRGE deve ser prévio a este tipo de tratamentos pois a contínua ação do conteúdo gástrico e esofágico, nomeadamente o ácido, afetará as restaurações a resina composta. Por esta razão, muitas vezes a utilização de prótese fixa é o tratamento de eleição.. (6)

A erosão é uma forma de desgaste que é diretamente influenciada pelo tempo, logo, as suas manifestações clínicas dependem, muitas vezes, da idade do paciente. O tratamento destas lesões deve ser feito se estivermos perante um grau de desgaste patológico, no entanto, poderá ser complicado para o profissional de saúde quantificar o nível de erosão e discernir se está perante uma situação anormal que deve ser tratada ou não. Casos extremos facilitam esta análise, pois um paciente jovem com um grau elevado de erosão consiste, indubitavelmente, numa situação que deve ser imediatamente reabilitada. Assim, outros casos menos evidentes devem ser avaliados de acordo com as necessidades e exigências do paciente. (57)

Quando o dano dentário resulta de uma sinergia entre erosão e abrasão o paciente deve receber instruções acerca da escovagem – menos frequente e com aplicação de menos força – e do dentífrico utilizado que deve ser o menos abrasivo possível, para que se diminuam as forças abrasivas que atuavam previamente e que agravavam o efeito do ácido nas superfícies dentárias. (93)

Pacientes que possuam fluxo salivar diminuído, têm também diminuição da capacidade de tampão e do pH salivar. Será então necessário estimular a produção de saliva, o que levará a um acréscimo no seu conteúdo mineral e uma melhoria na capacidade tampão do bicarbonato. Em conjunto estas alterações facilitam a reposição de cálcio e fosfato nas superfícies dentárias com diminuição da perda de tecidos duros dentários, derivada da erosão. Pastilhas sem açúcar são uma boa terapêutica para estimular a salivação. (93)

Frequentemente, a DRGE está associada à parafunção pelo que o tratamento de pacientes com DRGE e bruxómanos é um processo multidisciplinar que envolve a eliminação das causas e alívio sintomatológico para que se possa, posteriormente proceder à reabilitação da cavidade oral com recuperação da funcionalidade e da estética. Em relação ao bruxismo, a utilização de goteiras permite não só a prevenção de desgaste dentário adicional mas também a proteção das restaurações que possam já ter sido efetuadas. Estas, ajudam a restabelecer uma posição mandibular e relação oclusal ideais ou dentro de parâmetros considerados normais ou equilibrados, permitindo uma atividade oclusal funcional correta e estável. O tratamento do bruxismo deverá preceder a realização das restaurações ou reabilitações dentárias. (88)



## 5. DISCUSSÃO

---

## DISCUSSÃO

A DRGE apresenta sintomas particulares, nomeadamente a pirose e a regurgitação ácida. Malfertheiner et al. (2005) considera a dor no peito de carácter não específico, e etiologia não cardíaca, um sinal da presença desta condição. Não obstante, estes podem não estar presentes e, nesse caso, o diagnóstico deve basear-se nas diversas manifestações, denominadas síndromes extra esofágicas que acometem uma série de órgãos e sistemas. (4) (2)

É de extrema importância que, toda a investigação e estudo da DRGE, se baseie num diagnóstico que tenha em conta os pressupostos explicados anteriormente e que se baseie num método irrefutável.

Diversos estudos têm em conta apenas a sintomatologia destes pacientes. El-Serag et al. (2005) aponta que um questionário específico que tenha em conta as manifestações específicas ou as síndromes extra esofágicas, é tão objetivo e fidedigno como a realização de uma endoscopia ou medições de pH num período de 24 horas. (94)

A erosão dentária consiste na manifestação oral da DRGE mais documentada, tendo sido descrita pela primeira vez como possível consequência desta condição por Howden et al. (1971). Vários estudos observacionais ou controlados, relataram os efeitos ao nível dos tecidos duros dentários devido ao contato com o conteúdo gástrico e duodenal. Jarvinen et al. (1991) indica um risco 10 a 31 vezes maior destes pacientes desenvolverem lesões por erosão dentária do que indivíduos saudáveis. Segundo Jarvinen et al. (1988), mais de 20% dos pacientes com esofagite de refluxo, ou seja, aqueles que apresentam refluxo e lesões da mucosa esofágica, sofrem de erosão dentária.

Num estudo transversal, Schroeder et al. (1995) utilizou a monitorização dos valores de pH num período de 24 horas em pacientes com erosão dentária, observando que 83% dos mesmos apresentavam níveis anormais de pH e de refluxo. Para além disso, demonstraram que aproximadamente 40% dos pacientes com comprovado refluxo apresentaram, previamente, lesões de etiologia desconhecida, compatíveis com erosão dentária.

Bartlett et al. (1996) evidenciou que após exposição do esôfago distal ao ácido (pH <4) ocorre uma diminuição no pH oral para valores inferiores a 5,5, em pacientes que já apresentavam erosão das superfícies dentárias palatinas.

Contraditoriamente, Gudmundsson et al. (1995) não identificou quaisquer alterações do pH oral aquando dos episódios de refluxo, utilizando sondas esofágicas para medição do pH.

Apesar destes resultados opostos, percebeu-se que, tal como foi demonstrado Meurman et al. (1994), a severidade e o aparecimento destas lesões vai depender da frequência a que o esôfago proximal e distal é sujeito a um pH <4. De acordo com Meurman et al. (1996), que estudaram a patogênese da erosão dentária e os fatores que influenciam este processo, a erosão apenas se torna clinicamente evidente depois de um longo período de exposição ao ácido, ocorrendo várias vezes por semana durante um período mínimo de um a dois anos.

Para além disso, muitas das lesões de desgaste evidenciadas por estes pacientes não resultam só da exposição ao ácido, mas da existência de fatores predisponentes que agravam ou atuam simultaneamente com o ácido, causando estas alterações dentárias. Um dano erosivo dos tecidos duros dentários permite a potenciação de uma ação abrasiva, sendo esta interação uma das maiores causas de desgaste dentário oclusal e cervical, como explica Lussi (2005). (51)

Em relação à halitose como consequência da DRGE, a problemática do estudo da mesma está associada à questão da subjetividade no diagnóstico e na avaliação.

Moshkowitz et al. (2007) estudaram a prevalência de halitose nestes pacientes através de um questionário que não constitui um meio de diagnóstico preciso nem fidedigno.

Os resultados obtidos demonstram que esta pode ser uma manifestação da doença do refluxo, contudo a significância é baixa pela razão referida anteriormente.

Apesar de ser referida esta incongruência na maioria dos estudos e investigações relativas à halitose como manifestação extra esofágica da DRGE, Iwanicka et al. (2005), estudou o diagnóstico de halitose através de um questionário subjetivo, com recurso a

um halímetro e por métodos organoléuticos, chegando à conclusão que existe uma correlação estatística significativa no que se refere à análise desta condição pelos três métodos, pois os resultados obtidos através do questionário corresponderam àqueles confirmados pelos métodos objetivos.

No que se refere às alterações da mucosa oral, estas ainda não foram devidamente estudadas ou comprovadas, tal como foi referido por Aframian et al. (2010).

Não obstante, Aframian (2005) relata que, embora raras, foram identificadas lesões simétricas, no palato duro, derivadas de distúrbios gastrointestinais, apesar de não ter sido estabelecida uma conexão direta com a DRGE. Estas lesões da mucosa, de carácter eritematoso, ocorrem especificamente no palato duro e mole e úvula, segundo Olga di fede et al (2008), que estudou as manifestações e alterações orais de 200 pacientes com DRGE.

Ao nível da mucosa esofágica o mecanismo chave para que estas lesões se desenvolvam está relacionada com o aumento da permeabilidade paracelular, com entrada de iões hidrogénio derivados do ácido hidrocloreídrico que causaram uma acidificação dos espaços intercelulares, resultando em dano celular. A cavidade oral possui um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado apenas ao nível da denominada mucosa mastigatória, correspondente à gengiva, palato duro e superfície dorsal da língua, locais onde embora incomuns ocorreram lesões derivadas da DRGE. Também a mucosa esofágica apresenta um epitélio deste tipo, com as mesmas características. Assim sendo, seria exetável que na mucosa oral pudessem ocorrer lesões com mais frequência, contudo, algumas diferenças entre os dois meios podem ser a causa pela qual as lesões dos tecidos moles orais são raras. (22)

Se o conteúdo ácido que alcança a cavidade oral apresenta menor volume e um carácter mais alcalino, prever-se-á uma diminuição no potencial lesivo do conteúdo regurgitado assim como uma diminuição da incidência deste tipo de danos nos tecidos moles orais. Por outro lado, a saliva sendo essencial na manutenção de um pH equilibrado e fisiológico na cavidade oral, pode desempenhar um papel de proteção evitando o desenvolvimento das lesões referidas. No esófago a quantidade de saliva será bastante diminuída quando comparada com a quantidade existente na cavidade oral,

uma vez que a mesma é aqui produzida e excretada. Deste modo não conseguirá exercer um mecanismo de tamponamento tão eficaz ao nível da mucosa esofágica. (eu digo não tenho fonte)

No esófago a complementação à proteção contra o ácido, exercida pelas membranas celulares e pelos complexos apicais juncionais é providenciada por substâncias que conseguem tamponar ou neutralizar os iões hidrogénio, como a saliva. Para além de diminuir a permeabilidade epitelial ao ácido hidrocloreídrico, alguns dos seus constituintes, como fatores de crescimento, possuem capacidades citoprotetoras contra agentes lesivos e irritantes. (56)

Uma deficiência na sua quantidade ou qualidade pode comprometer a proteção dos tecidos duros e moles da cavidade oral. Visto poucos estudos terem conseguido comprovar e identificar a presença de lesões dos tecidos moles orais derivadas da DRGE, pode supor-se que, do mesmo modo que Kongara et al (1999) sugere que alterações salivares possam estar na origem de esofagite em pacientes com DRGE, também ao nível da cavidade oral, os raros casos de lesões da mucosa, possam advir de alterações salivares que comprometem a sua função protetora.

A disfagia é um sintoma muito prevalente entre os pacientes com DRGE, como foi demonstrado Esfandyari et al. (2002) no seu estudo que analisou pacientes com queixas de disfagia. Concluíram que a maioria dos casos clínicos sofria de doença do refluxo. Vakil et al. (2004) verificaram que a disfagia se associa à pirose, e que um maior grau de disfagia reflete um maior grau de pirose.

No que se refere a todas as manifestações da doença do refluxo, muitos são os fatores que predis põem ao desenvolvimento ou exacerbação de sinais e sintomas.

Naliboff et al. (2004) e Fass et al. (2009) demonstraram que situações de stress sustentadas se relacionam com o desenvolvimento de um complexo processo psicossocial diretamente relacionado com a intensificação do sintoma de pirose. Estes estudos baseiam-se num questionário criado de modo a medir o stress que é experienciado pelo indivíduo, definindo a severidade de um evento de acordo com o contexto e não com a reação do sujeito. Assim, garante-se a objetividade na escolha dos pacientes, conferindo significância ao estudo.

Young et al. (1987) analisaram os efeitos de agentes stressantes ambientais e psicológicos nas contrações peristálticas esofágicas de voluntários saudáveis. Induziram um estado de stress através de três diferentes mecanismos laboratoriais e observaram uma curta ascensão da pressão ao nível do esfíncter esofágico inferior, seguido por relaxamento e mudanças na motilidade esofágica.

Penagini et al. (1992) também comprovaram que um evento stressante é acompanhado por uma desaceleração do relaxamento do esfíncter esofágico inferior, intensificando as contrações ao nível do diafragma crural. Infere-se assim que eventos ou condições stressantes causam alterações na funcionalidade do esfíncter esofágico inferior e na motilidade esofágica. (95) (96)

Não obstante, não está comprovada a ação a longo prazo destes agentes stressantes. Para além disso, estes estudos induziram uma condição de stress laboratorialmente, não havendo confirmação de que a hipótese testada se verifique aquando de eventos reais experienciados por estes pacientes no seu dia-a-dia.

A incerteza em relação aos resultados destes estudos relaciona-se também com o fato de não ter sido realizada uma confirmação objetiva de um aumento do refluxo, apoiando-se apenas na perceção subjetiva dos pacientes de que ocorreu um agravamento da sintomatologia.

Uma infeção por *Candida sp* é outro fator passível de predispor, concomitantemente com a DRGE, à ocorrência de lesões. A infeção esofágica pelo fungo *Candida* facilita o desenvolvimento de uma esofagite por *Cândida*, como explicaram Underwood et al. (2003). Como na esofagite originada pelo refluxo, esta é caracterizada pela dilatação dos espaços intercelulares, uma das alterações histológicas que mais contribui para a facilitação da penetração do ácido na mucosa, como relatado por Ravelli et al. (2006). Todos estes mecanismos permitem a invasão esofágica patológica de *Candida sp* em simultâneo a uma condição de refluxo, o que colide com o agravamento da DRGE, visto que, um epitélio esofágico já alterado histologicamente pelo fungo é mais suscetível à contínua ação lesiva do conteúdo que sofre refluxo.

De forma semelhante a estes fatores, a parafunção é outro fator intimamente associado à DRGE.

Lavigne et al. (2001) relatam e comprovam a associação frequente entre DRGE e a presença de hábitos parafuncionais, porém, esta associação foi feita apenas em fenômenos de refluxo e bruxismo noturno. Uma ação conjunta lesiva entre erosão e atrição está comprovada, como refere Lussi (2006) ao analisar os danos provenientes da força mecânica do bruxismo em peças dentárias fragilizadas e desgastadas previamente pelo contato com o ácido gástrico.



## 6. CONCLUSÃO

---

## Conclusão

A *Classificação de Montreal*, realizada por um grupo internacional de especialistas procurou facilitar o diagnóstico e gestão da DRGE, ao criar um consenso no que se refere à definição da doença, à sua terminologia, características, sinais e sintomas. Foi assim estabelecida uma base objetiva e comum, que deve ser utilizada por todos os profissionais de saúde, incluindo médicos dentistas e médicos estomatologistas na análise e tratamento desta patologia.

Deste modo, a DRGE é uma condição que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo gástrico e duodenal origina complicações ou sintomas que afetem o bem-estar do paciente. As manifestações são divididas em dois grupos: síndromes intra esofágicas e extra esofágicas. Devido à diversidade de sinais e sintomas e complicações apresentadas por estes pacientes criou-se uma classificação que separa a patologia em doença do refluxo não erosiva ou síndrome típico do refluxo e doença do refluxo com dano esofágico, no qual englobamos a esofagite de refluxo, a estenose esofágica, o esófago de Barrett e o adenocarcinoma.

A DRGE tem como sintomatologia típica a pirose e a regurgitação ácida, sendo que, embora característicos estes sintomas estão muitas vezes ausentes em casos cujas manifestações são maioritariamente extra esofágicas. A dor no peito de etiologia não cardíaca é, em semelhança, um sintoma comumente associado como típico da doença do refluxo

As denominadas síndromes extra esofágicas consistem em queixas que podem englobar o sistema broncopulmonar, algias ou outras alterações a nível ocular, nasal, auricular, faríngeo, laríngeo e oral.

No que se refere, especificamente, às consequências orais estas relacionam-se com a erosão dentária, mais prevalente, com lesões dos tecidos moles no palato mole e duro e úvula, com a presença de halitose, disfagia e xerostomia.

Haverá ainda outros mecanismos ou patologias que concomitantes à erosão dentária potenciarão os danos dos tecidos da cavidade oral: baixa higiene oral associada a grande incidência de lesões cáries, a abrasão e/ou a atrição, o stress, hábitos

parafuncionais, técnica de escovagem, infecção por *cândida albicans* e competência imunológica.

A halitose pode ser considerada uma das manifestações orais da DRGE, no entanto, nenhum dos estudos realizados apresentou significância estatística, devido à utilização de uma amostra demasiado pequena ou porque o diagnóstico deste sintoma é subjetivo. Assim, futuros estudos deveriam utilizar uma prova organoléptica olfativa ou a monitorização de sulfeto volátil através de um halímetro para que possa ser feita uma confirmação precisa, objetiva e de relevância científica e estatística da presença de halitose.

Serão necessários mais estudos de casos clínicos e estudos longitudinais para aprofundar os mecanismos e consequências da DRGE sem esquecer a importância do fator tempo (muitas destas lesões surgem a médio / longo prazo). Não obstante, estudos e investigações mais recentes devem ser realizados, que tenham em conta os atuais hábitos e estilo de vida como agentes etiológicos ou fatores de risco da DRGE.



## 7. REFERÊNCIAS

---

## REFERÊNCIAS

1. Daley TD, Frcdc DDS, Armstrong JE, Daley TD, Armstrong JE. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(4):241–4.
2. Vakil N, van Zanten S V, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2014 Dec 10];101(8):1900–20; quiz 1943. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16928254>
3. Medicine I. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease ( GERD ). 2005;(March):346–55.
4. Farrokhi F, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Oral Dis* [Internet]. 2007 Jul [cited 2015 Jan 10];13(4):349–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577320>
5. Vesper BJ, Altman KW, Elseth KM, Haines GK, Pavlova SI, Tao L, et al. Gastroesophageal reflux disease (GERD): Is there more to the story? *ChemMedChem* [Internet]. 2008 Apr [cited 2015 Jan 4];3(4):552–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076011>
6. Cengiz S, Cengiz MI, Saraç YS. Dental erosion caused by gastroesophageal reflux disease: a case report. *Cases J* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Jan 10];2:8018. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2740145&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Aframian DJ, Ofir M, Benoliel R. Comparison of oral mucosal pH values in bulimia nervosa, GERD, BMS patients and healthy population. *Oral Dis* [Internet]. 2010 Nov [cited 2015 Jan 10];16(8):807–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646236>
8. Silva M a, Damante JH, Stipp a C, Tolentino MM, Carlotto PR, Fleury RN. Gastroesophageal reflux disease: New oral findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2001 Mar [cited 2015 Jan 10];91(3):301–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250627>
9. Di Fede O, Di Liberto C, Occhipinti G, Vigneri S, Lo Russo L, Fedele S, et al. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center case-control study. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2008 Jul [cited 2015 Jan 10];37(6):336–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284539>

10. Holbrook WP, Furuholm J, Gudmundsson K, Theodórs a, Meurman JH. Gastric reflux is a significant causative factor of tooth erosion. *J Dent Res* [Internet]. 2009 May [cited 2015 Jan 10];88(5):422–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493884>
11. Rieder F, Biancani P, Harnett K, Yerian L, Falk GW. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2010 May [cited 2015 Jan 10];298(5):G571–81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2867418&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Kandulski A, Malfertheiner P. Gastroesophageal reflux disease—from reflux episodes to mucosal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011 Jan [cited 2015 Jan 10];9(1):15–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22105108>
13. Kessing BF, Conchillo JM, Bredenoord a J, Smout a JPM, Masclee a a M. Review article: the clinical relevance of transient lower oesophageal sphincter relaxations in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Mar [cited 2015 Jun 7];33(6):650–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219371>
14. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2003 Nov 1;70(Suppl\_5):S4–S4. Available from: [http://www.ccjm.org/cgi/doi/10.3949/ccjm.70.Suppl\\_5.S4](http://www.ccjm.org/cgi/doi/10.3949/ccjm.70.Suppl_5.S4)
15. Edebo a, Vieth M, Tam W, Bruno M, van Berkel a-M, Stolte M, et al. Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease. *Dis Esophagus* [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 Jan 10];20(3):232–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509120>
16. Schottenfeld D, Beebe-dimmer J. Chronic Inflammation : A Common and Important Factor in the Pathogenesis of Neoplasia. 2006;56(2):69–83.
17. Boeckxstaens GEE. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Jul 15 [cited 2015 Jan 10];26(2):149–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17593062>
18. Bredenoord a J, Weusten BL a M, Curvers WL, Timmer R, Smout a JPM. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* [Internet]. 2006 Mar [cited 2015 Apr 1];55(3):313–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1856084&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Gilja OH, Hatlebakk JG, Ødegaard S, Berstad A, Viola I, Giertsen C, et al. Advanced imaging and visualization in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2007;13(9):1408–21.

20. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. 2006;367.
21. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro - oesophageal reflux disease: a twin study. 2003;1085–9.
22. Orlando RC. The Integrity of the Esophageal Mucosa. Balance between Offensive and Defensive Mechanisms. *Best Pr Clin Gastroenterol*. 2011;C:1–14.
23. Dawsey SM, Lewin KJ, Path FRC, Liu F, Wang G, Shen Q. Esophageal Morphology from Linxian , China Squamous Histologic Findings in 754 Patients. 1987;73:2027–37.
24. Tobey N a., Djukic Z, Brighton LE, Gambling TM, Carson JL, Orlando RC. Lateral Cell Membranes and Shunt Resistance in Rabbit Esophageal Epithelium. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2010 May 26 [cited 2015 Apr 9];55(7):1856–65. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-010-1215-4>
25. Orlando GS, Ph D, Orlando RC. The Role of Pepsin in Acid Injury to Esophageal Epithelium. 2001;96(11).
26. Tobey N, Carson J, Alkiek R, Orlando R. Dilated intercellular spaces: A morphological feature of acid reflux-- damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* [Internet]. 1996 Nov;111(5):1200–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650859600474X>
27. Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C, et al. Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2006 May;42(5):510–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707972>
28. Orlando RC. Esophageal epithelial resistance. *J Clin Gastroenterol*. LWW; 1986;8:12–6.
29. Solcia E, Villani L, Luinetti O, Trespi E, Strada E, Tinelli C, et al. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch*. Springer; 2000;436(3):207–16.
30. Tobey NA, Gambling TM, Vanegas XC, Carson JL, Orlando RC. Physicochemical basis for dilated intercellular spaces in non- erosive acid- damaged rabbit esophageal epithelium. *Dis Esophagus*. Wiley Online Library; 2008;21(8):757–64.
31. Akiba Y, Mizumori M, Kuo M, Ham M, Guth PH, Engel E, et al. CO<sub>2</sub> chemosensing in rat oesophagus. *Gut*. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 2008;57(12):1654–64.
32. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1192–9.

33. Layden TJ, Schmidt L, Agnone L, Lisitza P, Brewer J, Goldstein JL. Rabbit esophageal cell cytoplasmic pH regulation: role of Na (+)-H<sup>+</sup> antiport and Na (+)-dependent HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-transport systems. *Am J Physiol Liver Physiol. Am Physiological Soc*; 1992;263(3):G407–13.
34. Koves G, Orlando RC. Human esophageal epithelial cells possess an Na/H exchanger for H extrusion. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2075–81.
35. Tobey NA, Reddy SP, Khalbuss WE, Silvers SM, Cragoe EJ, Orlando RC. Na<sup>+</sup>-dependent and-independent Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchangers in cultured rabbit esophageal epithelial cells. *Gastroenterology.* Wiley; 1993;104(185):95.
36. Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroesophageal reflux Dis.* CRC Press; 2000;165.
37. Orlando RC. Reflux esophagitis: overview. *Scand J Gastroenterol.* Informa UK Ltd UK; 1995;30(S210):36–7.
38. Rogler G, Andus T. Cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Surg.* Springer; 1998;22(4):382–9.
39. Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology.* Elsevier; 2009;137(5):1776–84.
40. Aframian DJ, Davidowitz T, Benoliel R. The distribution of oral mucosal pH values in healthy saliva secretors. *Oral Dis [Internet].* 2006 Jul [cited 2015 Mar 24];12(4):420–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792729>
41. Sarosiek J, Scheurich C, Marcinkiewicz M, McCallum R. Enhancement of salivary esophagoprotection: Rationale for a physiological approach to gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology [Internet].* 1996 Mar;110(3):675–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508596001102>
42. Campisi G, Lo Russo L, Di Liberto C, Di Nicola F, Butera D, Vigneri S, et al. Saliva variations in gastro-oesophageal reflux disease. *J Dent [Internet].* 2008 Apr [cited 2015 Jan 10];36(4):268–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313197>
43. Kongara KR, Soffer EE. Saliva and esophageal protection. *Am J Gastroenterol [Internet].* 1999 Jun;94(6):1446–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364005>
44. Yosipovitch GIL, Kaplan I, Calderon S, David M, Chan YH, Weinberger A. Distribution of Mucosal pH on the Bucca , Tongue , Lips and Palate. 2001;(Table II):178–80.

45. Dutta SK, Agrawal K, Mahmoud M a. Modulation of salivation and heartburn in response to the site of acid infusion in the human oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 May 26];32(6):795–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629975>
46. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, Palmer DW, Hogan WJ, Teeter BC. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med. Mass Medical Soc*; 1984;310(5):284–8.
47. Sonnenberg A, Steinkamp UDO, Weise A, Berges W, Wienbeck M, Rohner HG, et al. Salivary Secretion in Reflux Esophagitis. *Gastroenterology* [Internet]. American Gastroenterological Association; 1982;83(4):889–95. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(82\)80021-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(82)80021-8)
48. Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ. Salivary response to esophageal acid in normal subjects and patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1987;93(6):1393–7.
49. Proulx M, de Courval FP, Wiseman M a, Panisset M. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2005 Feb [cited 2015 Mar 12];20(2):204–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389996>
50. Tumilasci OR, Cersósimo MG, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2006 May [cited 2015 Mar 12];21(5):660–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.20784>
51. Lussi A. *Dental Erosion, From Diagnosis to Therapy*. Karger; 2006.
52. Aframian D j. Anorexia/bulimia related sialadenosis of palatal minor salivary glands. *Oral Pathol Med* [Internet]. 2005;68(2-3):162. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000086959>
53. Bardow A, Pedersen AM, Nauntofte B. Saliva. *Clin oral Physiol Copenhagen Quintessence*. 2004;17–51.
54. McColl KEL. When saliva meets acid: chemical warfare at the oesophagogastric junction. *Gut* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2015 Mar 12];54(1):1–3. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2004.047126>
55. Barron RP, Carmichael RP, Marcon MA, Sandor GKB. Dental Erosion in gastroesophageal Reflux Disease. *clinical practice*. 2003 p. 1–6.
56. Filipi K, Halackova Z, Filipi V. Oral health status, salivary factors and microbial analysis in patients with active gastro-oesophageal reflux disease. *Int Dent J* [Internet]. 2011 Aug [cited 2015 Jan 10];61(4):231–7. Available from: <http://aithon.ngcsn.net/netacgi/getref2.pl?ref=P-21851356>

57. Bartlett DW. The role of erosion in tooth wear : aetiology , prevention and management. 2005;277–84.
58. Bartlett DW, Evans DF, Hospital G. Review ^ The relationship between gastro-oesophageal reflux disease and dental erosion v. 1996;
59. Gandara BK, MSD and Edmond L Truelove MSD. Diagnosis and management of dental erosion. *J Contemp Dent Pract*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 1999;1(1):1–17.
60. Wilder-Smith CH, Wilder-Smith P, Kawakami-Wong H, Voronets J, Osann K, Lussi A. Quantification of dental erosions in patients with GERD using optical coherence tomography before and after double-blind, randomized treatment with esomeprazole or placebo. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2009 Nov [cited 2015 Jan 10];104(11):2788–95. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4167766&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
61. Linnett V, Seow W, Connor F, Shepherd R. Oral Health of Children with Gastro-Esophageal Reflux Disease: A Controlled Study. *Aust Dent J* [Internet]. 2002 Jun;47(2):156–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1834-7819.2002.tb00321.x>
62. Mandel ID. Caries prevention: current strategies, new directions. *J Am Dent Assoc*. Elsevier; 1996;127(10):1477–88.
63. Herreros B, Sanchiz V, Amoros C, Hernandez V, Pascual I, Mora F, et al. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-oesophageal reflux disease. 2003;35:461–7.
64. Eisenburger M, Shellis RP, Addy M. Comparative study of wear of enamel induced by alternating and simultaneous combinations of abrasion and erosion in vitro. *Caries Res*. 2002;37(6):450–5.
65. Cheung A, Zid Z, Hunt D, McIntyre J. The potential for dental plaque to protect against erosion using an in vivo-in vitro model—A pilot study. *Aust Dent J*. Wiley Online Library; 2005;50(4):228–34.
66. Belli WA, Marquis RE. Adaptation of *Streptococcus mutans* and *Enterococcus hirae* to Acid Stress in Continuous Culture. 1991;57(4):1134–8.
67. Struch F, Schwahn C, Wallaschofski H, Grabe HJ, Völzke H, Lerch MM, et al. Self-reported halitosis and gastro-esophageal reflux disease in the general population. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2008 Mar [cited 2015 Jan 10];23(3):260–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2359469&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
68. Moshkowitz M, Horowitz N, Leshno M, Halpern Z. Halitosis and gastroesophageal reflux disease: A possible association. *Oral Dis* [Internet]. 2007

- Nov [cited 2015 Jan 10];13(6):581–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944676>
69. Rosenberg M. Clinical Assessment of Bad Breath: Current Concepts. *J Am Dent Assoc* [Internet]. American Dental Association; 1996 Apr [cited 2015 May 7];127(4):475–82. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002817715613952>
  70. Steenberghe D Van, Malodor B. Book review. *Br J oral Maxillofac Surg*. 2005;43(October 2004):703063.
  71. Duffy VB. Variation in oral sensation: implications for diet and health. *Curr Opin Gastroenterol*. LWW; 2007;23(2):171–7.
  72. Kleinberg I, Westbay G. Salivary and Metabolic Factors Involved in Oral Malodor Formation\*. *J Periodontol*. Am Acad Periodontology; 1992;63(9):768–75.
  73. Esfandyari T, Sc M, Potter JW, Vaezi MF, Ph D. Dysphagia : A Cost Analysis of the Diagnostic Approach. 2002;97(11):11–5.
  74. Design S. Dysphagia in Patients With Erosive Esophagitis: Prevalence, Severity, and Response to Proton Pump Inhibitor Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;3565(04):665–8.
  75. Triadafilopoulos G. Nonobstructive dysphagia in reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(6):614–8.
  76. Jacob P, Kahrilas PJ, Vanagunas a. Peristaltic dysfunction associated with nonobstructive dysphagia in reflux disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1990 Aug;35(8):939–42. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/BF01537240>
  77. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, et al. The Effect of Auditory Stress on Perception of Intraesophageal Acid in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 Mar [cited 2015 Jan 1];134(3):696–705. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18206149>
  78. Kamolz T, Velanovich V. Psychological and emotional aspects of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* [Internet]. 2002 Nov;15(3):199–203. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1442-2050.2002.00261.x>
  79. Phillips ML. The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. *Brain* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2015 Jan 23];126(3):669–84. Available from:  
<http://www.brain.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/brain/awg065>
  80. Oudenhove L Van, Coen SJ, Aziz Q. Functional brain imaging of gastrointestinal sensation in health and disease. 2007;13(25):3438–45.

81. Santos J, Saperas E, Nogueiras C, Mourelle M, Antoli A. Release of Mast Cell Mediators Into the Jejunum by Cold Pain Stress in Humans. 1998;2(1):640–8.
82. Bernhardt J. Oesophageal candidosis in intensive care patients È sophagus-Candidose bei intensivmedizinisch betreuten Patienten. 2000;379:1999–2001.
83. Kiehne K, Brunke G, Meyer D, Harder J, Herzig K-H. Oesophageal defensin expression during Candida infection and reflux disease. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2005 May [cited 2015 Jan 10];40(5):501–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16036501>
84. Article R, Mathieson R, Dutta SK, Factors P. Esophagitis. 1983;28(4).
85. Underwood J a., Williams JW, Keate RF. Clinical findings and risk factors for Candida esophagitis in outpatients\*. Dis Esophagus [Internet]. 2003 Jun;16(2):66–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1442-2050.2003.00305.x>
86. Duits L a, Rademaker M, Ravensbergen B, van Sterkenburg M a, van Strijen E, Hiemstra PS, et al. Inhibition of hBD-3, but not hBD-1 and hBD-2, mRNA expression by corticosteroids. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2001 Jan 19 [cited 2015 Feb 26];280(2):522–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11162549>
87. Kodsí BE, Wickremesingie PC, Kozinn PJ, Goldberg PK. ALIMENTARY TRACT, Candida esophagitis. Gastroenterology. 1976;71:715–9.
88. Umuarama C. DENTAL WEAR CAUSED BY ASSOCIATION BETWEEN BRUXISM AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE : 2007;15(4):327–33.
89. Miyawaki S, Tanimoto Y, Araki Y, Katayama A, Fujii A, Takano-yamamoto T. Association Between Nocturnal Bruxism and Gastroesophageal Reflux. 2003;3–7.
90. Lavigne GJ, Rompre PH, Poirier G, Huard H, Kato T, Montplaisir JY. Rhythmic masticatory muscle activity during sleep in humans. J Dent Res. SAGE Publications; 2001;80(2):443–8.
91. Grippo JO, Simring M, Schreiner S. Attrition, abrasion, corrosion and abfraction revisited: a new perspective on tooth surface lesions. J Am Dent Assoc. Elsevier; 2004;135(8):1109–18.
92. Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, et al. Laryngopharyngeal Reflux: Prospective Cohort Study Evaluating Optimal Dose of Proton-Pump Inhibitor Therapy and Pretherapy Predictors of Response. Laryngoscope. Wiley Online Library; 2005;115(7):1230–8.
93. MAGALHÃES, Ana Carolina; WIEGAND, Annette; RIOS, Daniela; HONÓRIO, Heitor Marques; BUZALAF MAR. INSIGHTS INTO

PREVENTIVE MEASURES FOR DENTAL EROSION. *J Appl oral Sci.* 2009;17(2):75–86.

94. El-Serag HB, Graham DY, Satia J a, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2015 May 18];100(6):1243–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15929752>
95. Penagini R, Bartesaghi B, Bianchi PA. Effect of cold stress on postprandial lower esophageal sphincter competence and gastroesophageal reflux in healthy subjects. *Dig Dis Sci.* Springer; 1992;37(8):1200–5.
96. Young LD, Richter JE, Anderson KO, Bradley LA, Katz PO, McElveen L, et al. The effects of psychological and environmental stressors on peristaltic esophageal contractions in healthy volunteers. *Psychophysiology.* Wiley Online Library; 1987;24(2):132–41.