

## Alterações na proteção das vias aéreas durante o refluxo gastroesofágico causadas pelo tabagismo. Um estudo de literatura.

Alterations of air way protection during gastroesophageal reflux caused by smoking. A study of the literature.

TAMIRIS GONÇALVES SANTOS,<sup>1</sup> ROBERTO OLIVEIRA DANTAS<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Devido à proximidade da parte proximal dos aparelhos digestivo e respiratório, as vias aéreas estão em risco de aspiração de conteúdo gástrico quando o refluxo gastroesofágico atinge a faringe, ou de alimentos quando há falta de proteção das vias aéreas durante a deglutição. Vários reflexos presentes nessa área têm a função de evitar a aspiração de conteúdo presente na faringe, formando uma barreira física contra a entrada de fluido do esôfago na faringe, como acontece com a contração do esfíncter esofágico superior (EES) e o reflexo de deglutição da faringe. O tabagismo crônico e agudo pode afetar negativamente o desencadeamento destes reflexos. **Objetivo:** Realizar um estudo da literatura sobre alterações causadas pelo hábito de fumar que influenciam na proteção das vias aéreas durante o refluxo gastroesofágico, que atinge a faringe e durante a deglutição. **Método:** Foi realizada uma revisão de literatura, no período de 1990 a 2015, de estudos e pesquisas sobre alterações causadas pelo tabagismo nos órgãos envolvidos no processo da deglutição. Os estudos foram pesquisados nas bases de dados LILACS e PubMed, utilizando descritores cadastrados em ciências da saúde. **Resultados:** Após o levantamento foram selecionados 5 artigos na base de dados PubMed e um artigo na base de dados LILACS, totalizando 6 artigos. **Conclusão:** O hábito de fumar causa alterações sensitivas e deficiência na proteção de vias aéreas e salivares,

com modificações na produção de saliva e dos reflexos protetores contra a aspiração de material da faringe para a laringe. Ainda não existem resultados mostrando qual o efeito do hábito de fumar nas diferentes fases da deglutição.

**Unitermos:** Deglutição, Tabagismo, Disfagia, Fumantes, Refluxo Gastroesofágico.

### SUMMARY

**Introduction:** Due to the anatomical vicinity of the digestive and respiratory systems, the airways are predisposed to risk of aspiration of gastric contents when gastroesophageal reflux affects the pharynx or when there is lack of protective airway reflexes during swallowing. Many reflex present in this area were determined against aspiration of stomach or esophageal contents, forming a physical barrier against fluid entry into the pharynx as with upper esophageal sphincter (UES) contraction and pharyngeal swallowing reflex. Chronic and acute smoking can adversely affect the onset of airway reflexes. **Objective:** Conduct a literature study on changes caused by smoking that influence air way protection. **Method:** A literature review was performed on studies about changes caused by smoking in the organs involved in the swallowing process, from 1990 to 2015.

**1.** Bacharel em Fonoaudiologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **2.** Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **Endereço para correspondência:** Roberto Oliveira Dantas - Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - Av. Bandeirantes 3900 - Ribeirão Preto - SP - Brasil - CEP 14040-900/e-mail: rodantas@fmp.usp.br. **Recebido em:** 30/02/2016. **Aprovado em:** 10/04/2016.

The related studies were searched in databases: LILACS and PubMed, using descriptors registered in the health sciences. **Results:** It was selected 5 articles of the PubMed database and one article from LILACS database, a total of 6 articles. **Conclusion:** Smoking cause sensitive and salivary alterations, with impairment of some protective reflex of the air way and impairment of saliva production. There is no investigation showing impairment of swallowing with smoking habit.

**Keywords:** Swallowing, Tobacco, Dysphagia, Smoking, Gastroesophageal Reflux.

## INTRODUÇÃO

A deglutição é um processo contínuo que pode ser dividido em fases. Alguns autores dividem a deglutição em três fases: oral, faríngea e esofágica, e outros em quatro, acrescentando a fase preparatória oral. Envolvem muitas estruturas. Dos nervos encefálicos fazem parte: trigêmeo (V - motor e sensitivo), facial (VII - motor e sensitivo), glossofaríngeo (IX - motor e sensitivo), vago (X - motor e sensitivo), hipoglosso (XII - motor) e espinal-cervical 1-3 (motor). Se considerarmos a necessidade do pescoço estar bem posicionado para uma deglutição harmoniosa, poderíamos também incluir o nervo acessório (XI - motor).

A deglutição tem por função transportar material da cavidade oral para o estômago, não permitindo a entrada de nenhuma substância nas vias aéreas. Para deglutirmos de forma segura, necessitamos de uma coordenação precisa, principalmente entre fases oral e faríngea. A passagem do bolo sem que ocorra aspiração é o resultado da interação complexa entre os diversos músculos e nervos que participam da deglutição.<sup>1</sup>

Disfagia é um sintoma que significa dificuldade na deglutição.<sup>2</sup> Acomete qualquer parte ou fase no transporte do bolo alimentar, desde a boca até o estômago, e pode causar prejuízos ao paciente, como desnutrição, desidratação e complicações respiratórias, inclusive levando à morte. Pacientes com distúrbios da deglutição necessitam de adequações em sua dieta ou até outras vias de alimentação.<sup>3</sup> Estas fases podem sofrer influências intrínsecas (morfologia e funcionalidade das estruturas e controle central dos movimentos) e extrínsecas (estímulos recebi-

dos pelo sistema somatossensorial, enviados pelo ambiente e que interferem no ato motor). Apesar de voluntária, a fase oral depende de comandos centrais para realizar os movimentos que, por sua vez, dependem de estímulos mecânicos (contato com o alimento) e químicos (olfato e gustação). Os estímulos químicos preparam o sistema motor e digestivo para receber o bolo alimentar, posicionam as estruturas orofaríngeas para deglutição e excitam os nervos e músculos para passagem do alimento, sendo facilmente afetados por fatores externos, sendo um dos que mais afeta o tabagismo.<sup>4</sup>

A fase faríngea da deglutição é um ato reflexo inconsciente, iniciada quando determinadas regiões da orofaringe são tocadas. Para isso é necessário coordenação e agilidade para proteção das vias aéreas; o atraso ou ausência desta proteção é considerado sinal de disfagia orofaríngea.<sup>5</sup> Devido à proximidade da parte proximal dos aparelhos digestivo e respiratório, as vias aéreas estão predispostas a risco de aspiração de conteúdo gástrico quando o refluxo gastroesofágico atinge a faringe,<sup>6</sup> ou quando há falta de proteção das vias aéreas na deglutição.

Vários reflexos presentes nessa área foram determinados com a função de proteção contra a aspiração de conteúdo vindo do estômago ou do esôfago, formando uma barreira física contra entrada de fluido na faringe, como acontece com a contração do esfíncter esofágico superior (EES) e o reflexo de deglutição da faringe.<sup>6,7,8</sup>

Estudos mostraram que o tabagismo crônico e agudo pode afetar negativamente o desencadeamento dos reflexos das vias aéreas; no entanto, não ficou claro se o efeito é sistêmico ou no local diretamente afetado pelas substâncias presentes na fumaça.<sup>9</sup> É possível que o uso do cigarro altere a concentração e/ou a função das terminações nervosas sensoriais da faringe, fazendo com que os reflexos de proteção sejam desencadeados tardiamente.<sup>6</sup> Tem-se mostrado que a nicotina afeta a mucosa esofágica, produzindo radicais livres, resultando em estresse oxidativo, inibindo transporte de sódio.<sup>7</sup>

A boca é o primeiro local atingido pelo tabaco, seguida pelos pulmões, onde ocorrem as trocas gasosas. A nicotina é uma substância absorvida pelos pulmões e em menor quantidade pela mucosa e pele. A absorção depende da

temperatura, pH, umidade e higiene pessoal. A maior parte da nicotina está ligada às substâncias ácidas do tabaco e é absorvida lentamente pelo usuário. Quanto mais alto o pH, maior quantidade de nicotina é liberada e mais rápida ela é absorvida pelo corpo.<sup>10</sup> As alterações do reflexo de contração esofágica e do reflexo de deglutição da faringe podem ser observadas tanto em fumantes crônicos como imediatamente após o uso do cigarro;<sup>7</sup> alterações negativas também estão presentes no reflexo de fechamento glótico enfraquecendo as vias aéreas e seus mecanismos de proteção, implicando em doenças e complicações respiratórias.<sup>6</sup>

Além das alterações já descritas, o tabagismo também pode comprometer a função de deglutição tanto por alterações anatômicas quanto funcionais, como acontece nas neoplasias. O termo câncer de cabeça e pescoço é utilizado para descrever tumores no trato aerodigestivo superior: cavidade oral, faringe e laringe. Cerca de 40% desses ocorrem na cavidade oral, 15% na faringe e 25% na laringe. Esta doença é responsável por grande incidência de óbitos.

No Brasil, representa 2% de todos os cânceres, sendo o fumo e o álcool fatores de risco estabelecidos para a doença. Atinge preferencialmente o sexo masculino, mas nos últimos anos ocorreu aumento da incidência em mulheres.<sup>11</sup> São diagnosticados no mundo cerca de 870 mil casos por ano de tumores malignos das vias aerodigestivas superiores.<sup>12</sup> O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo da literatura sobre alterações causadas pelo cigarro que influenciam na proteção das vias aéreas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada revisão de literatura a respeito de estudos e pesquisas sobre alterações causadas pelo tabagismo nos órgãos envolvidos no processo da deglutição e proteção das vias aéreas no período de 1990 a 2015.

Os referentes estudos foram pesquisados nas bases de dados: LILACS e PubMed. Os descritores de assunto utilizados para essa pesquisa foram *Tobacco* ou *Tobacco Use Disorder* e *Deglutition* ou *Deglutition Disorders*, *Reflex* e *Smoking*. Os artigos foram avaliados pela coerência entre o tema estudado e selecionados pelo seu título e resumo. Os critérios de inclusão para essa seleção foram: artigos que falassem a respeito de alterações de sensibilidade, alterações da saliva, alterações de mucosa, fator de risco para alterações celulares, reflexos de deglutição e disfagia causadas pelo hábito de fumar.

## RESULTADOS

Foram encontrados, com os descritores utilizados, 23 artigos na base LILACS e 369 na base PubMed, totalizando 392 artigos. Após aplicar os critérios de inclusão e de excluir os artigos duplicados, foram selecionados 5 artigos da base de dados PubMed e um da base de dados LILACS, totalizando 6 artigos (tabela 1).

Dua *et. al.*<sup>7</sup> realizaram um estudo com objetivo de avaliar o efeito agudo e crônico do tabagismo nos reflexos de contração do esfíncter esofágico superior (EES) e de-

**Tabela 1 - Artigos selecionados**

Título	Autores	Revista/Ano publicação	Base de Dados
Effect of Systemic Alcohol and Nicotine on Airway Protective Reflexes	Dua KS, Surapaneni SN, Santharam R, Knuff D, Hofmann C, Shaker R	Am J Gastroenterol 2009; 104:2431-2438	Pub Med
Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngoglottal closure reflex	Dua K, Bardan E, Ren J, Sui Z, Shaker R	Gut 2002; 51:771-775	Pub Med
Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngo-upper oesophageal sphincter contractile reflex and reflexive pharyngeal swallow	Dua K, Bardan E, Ren J, Sui Z, Shaker R	Gut 1998; 43:537-541	Pub Med
Influência da percepção gustativa e olfativa na fase oral da deglutição de indivíduos tabagistas	Santos KW, Echevest SS, Vidor DCGM	CoDAS 2014; 26:68-75	Pub Med
Protective role of aerodigestive reflexes against aspiration: study on subjects with impaired and preserved reflexes	Dua K, Surapaneni SN, Kuribayashi S, Hafeezullah M, Shaker R	Gastroenterology 2011; 140:1927-1933	Pub Med
Reflexo da deglutição: análise sobre eficiência de diferentes estímulos em jovens sadios	Pereira NAV, Motta AR, Vicente LCC	Pró-Fono Revista de Atualização Científica 2008; 20:159-164	LILACS

glutição da faringe; posteriormente, utilizando o mesmo critério para composição dos grupos e o mesmo método realizaram outro estudo para os efeitos do tabagismo no fechamento glótico.<sup>6</sup>

Estimularam a contração do EES e reflexo de deglutição da faringe aplicando água de forma rápida e lenta na região faríngea antes e depois de fumar e avaliaram: (1) a taxa de deglutição espontânea; (2) menor volume que provocou reflexo de contração do EES na aplicação rápida e lenta; (3) o período entre a injeção e a mudança de pressão no EES; (4) a mudança percentual da pressão do EES, e (5) menor volume que provocou reflexo de deglutição da faringe na aplicação rápida e lenta.<sup>7</sup>

Em outro estudo,<sup>6</sup> para mostrar os efeitos do tabagismo no reflexo de fechamento glótico, foi realizada a estimulação da contração do EES e reflexo de deglutição da faringe e foram observados: (1) o início e o deslocamento da água aplicada na faringe; (2) distribuição da água aplicada; (3) contato (ou ausência) da água com a laringe e demais estruturas; (4) movimento das cordas vocais, antes, durante e após a aplicação de água; (5) o início da adução das cordas vocais; (6) adução máxima das cordas vocais; (7) duração da adução das cordas vocais, e (8) início da abdução das cordas vocais e o seu retorno à posição de repouso.

Em cada voluntário foi determinado, antes e depois do ato de fumar (em fumantes) e da simulação do ato de fumar (em não fumantes): (1) presença ou ausência de reflexo de fechamento glótico; (2) menor volume de aplicação rápida e lenta de água para obter o reflexo; (3) tempo entre a aplicação e desencadeamento do reflexo e adução das cordas vocais, e (4) duração do fechamento das cordas vocais.<sup>6</sup>

Foi observado que a taxa de deglutição espontânea foi semelhante entre não fumantes e fumantes; entretanto, após fumar, os fumantes tiveram maior número de deglutições espontâneas que os não fumantes. A pressão no EES aumentou durante a infusão rápida ou lenta de água na faringe, mas o volume para acionar o reflexo de contração do EES foi significativamente maior em fumantes em comparação aos não fumantes. Quando os fumantes fizeram o uso do cigarro (efeito agudo) aumentou ainda mais o

volume de água necessário para desencadear o reflexo na aplicação rápida. Não houve diferença entre injeção rápida e lenta de água. A simulação do uso do cigarro por não fumantes não alterou o limiar para desencadeamento do reflexo de contração do EES tanto na injeção rápida quando na lenta.<sup>7</sup>

Em outro estudo, observaram que a injeção rápida de água na faringe resultou na completa adução das pregas vocais em ambos os grupos. No entanto, o volume mínimo para disparar o reflexo de fechamento glótico foi significativamente maior em fumantes. O efeito agudo do cigarro em fumantes aumentou o volume necessário para fechamento glótico.

A duração entre o início da injeção de água rápida na faringe e adução das cordas vocais não mudou significativamente após o fumo ou simulação. A duração da adução completa das cordas vocais, provocada pelas injeções rápidas de água na faringe, foi semelhante antes e depois nos dois grupos.

A injeção lenta de água na faringe em fumantes e não fumantes gerou adução incompleta das cordas vocais e os movimentos respiratórios estavam preservados. As cordas vocais permaneceram parcialmente aduzidas até surgir o reflexo de deglutição da faringe.<sup>6</sup>

Analisando os resultados nestes estudos, os autores concluíram que o ato de fumar influencia negativamente no desencadeamento dos reflexos de proteção das vias aéreas.<sup>6,7</sup> Foi necessário um volume significativamente maior de água para desencadear o reflexo de contração do EES e de deglutição em sujeitos fumantes crônicos,<sup>7</sup> e o reflexo de fechamento glótico também foi afetado.<sup>6</sup>

Foi testada a hipótese de que a presença de nicotina afeta de forma sistêmica os reflexos e não de forma crônica como nos estudos anteriores.<sup>9</sup> Para isso, foram registrados os níveis de nicotina no sangue dos pacientes antes de fumar e antes de usarem adesivos de nicotina, e comparados com os níveis após fumar e após o uso de adesivo. O nível de nicotina circulante aumentou nas duas situações e o efeito agudo do ato de fumar aumentou o volume de água necessário para disparo da contração do EES, com a infusão rápida de água na faringe. Nos voluntários que

utilizaram o adesivo, o aumento da pressão do EES não foi alterado em nenhuma forma de estimulação. Os resultados sugeriram que o efeito do ato de fumar foi local e não consequente ao aumento de nicotina no sangue.<sup>9</sup>

O reflexo de deglutição na faringe, provocado pela infusão contínua de água, está presente em não fumantes e diminuído em fumantes, com consequente possível aspiração da água para vias aéreas. Com anestesia da faringe, os não fumantes têm este reflexo abolido e aspiração, o que sugere que a abolição do reflexo em fumantes é consequência da perda da sensibilidade em faringe.<sup>8</sup>

O efeito negativo do cigarro sobre os reflexos faríngeos de proteção provocou acúmulo de líquido na faringe e penetração em vias aéreas superiores, observada em todos os fumantes e não observado em nenhum dos não fumantes. A maioria dos fumantes apresentou penetração laríngea, predispondo à microaspiração.<sup>8</sup> Esta descoberta pode ter outras implicações em fumantes crônicos que são predispostos à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) - o cigarro pode atrasar o esvaziamento gástrico e diminuir a pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI). A microaspiração é um dos mecanismos pelos quais a DRGE pode causar doenças pulmonares e laríngeas.<sup>8</sup>

Esses efeitos do tabagismo podem ser devidos à reação de que algumas substâncias causam no ramo sensorial dos nervos que controlam esses reflexos. É possível que fumar um cigarro altere a concentração e/ou a função das terminações nervosas sensoriais da faringe, resultando em um maior volume necessário para desencadear os reflexos. Concluiu-se também que é possível que a fumaça do cigarro irrite a mucosa da faringe, sendo responsável pelo aumento da deglutição espontânea ou que esse efeito seja um efeito secundário da nicotina.<sup>6,7,8,9</sup>

Na tentativa de identificar qual região da orofaringe é mais sensível para iniciar a deglutição e qual o estímulo é mais eficiente, pesquisadores realizaram um estudo estimulando diferentes regiões da orofaringe. Os autores observaram que há prevalência de ausência de respostas ao tocar regiões com diferentes materiais. Quanto aos locais, os que mais desencadearam a deglutição foram a úvula (29,6%) e as tonsilas palatinas (26,7%), não havendo diferença entre elas.

Concluíram que a deglutição não esteve presente na maioria dos toques realizados, não sendo essa a melhor maneira de avaliar esse reflexo. Contudo, os estímulos frios apresentaram melhor resposta que estímulos com temperatura semelhante à corporal.<sup>5</sup>

Comparando fumantes e não fumantes, observou-se que o volume de água necessário para desencadear o reflexo de deglutição da faringe em não fumantes, sem anestesia local da região faríngea, foi semelhante ao limite de líquido que pode ficar em hipofaringe sem que ocorra aspiração. Isso sugere que os receptores que desencadeiam esse reflexo podem estar localizados na margem superior interarritenoidea e não são capazes de desencadear o reflexo voluntariamente, como ocorre com os receptores localizados na região faríngea (parede posterior da faringe e pilares amigdalinos).<sup>8</sup> Além de alterações já citadas anteriormente, o hábito de fumar pode causar desequilíbrio na colonização de bactérias existentes na região periodontal pela diminuição da resposta imunitária que leva ao agravamento destas alterações. A literatura tem sugerido uma associação entre o tabagismo e alterações no funcionamento de glândulas salivares, mostrando que fumantes possuem diminuição do pH da saliva sem modificação do fluxo, e aumento da quantidade de lactobacilos.<sup>10</sup>

O uso prolongado do cigarro também diminui a sensibilidade dos receptores gustativos. Em um teste de avaliação das percepções olfativas e gustativas, observou-se que o hábito de fumar diminui a percepção gustativa e olfativa, o que causa compensações no mecanismo de deglutição.<sup>4</sup>

É sugerido que o refluxo gastroesofágico que ultrapassa a barreira do esfíncter superior do esôfago pode causar hipertrofia da base da língua, com alterações na voz e dificuldade na respiração.<sup>13,14,15</sup> Nestas condições pode ser que o hábito de fumar seja um agravante dos sintomas supraesofágicos do refluxo, hipótese ainda não avaliada.

## DISCUSSÃO

Foi demonstrado que o tabagismo crônico afeta negativamente os reflexos de proteção das vias aéreas: contração do esfíncter esofágico superior (EES), reflexo de degluti-



ção da faringe e reflexo de fechamento glótico.<sup>6,7</sup> A nicotina atua provavelmente por um efeito local.<sup>9</sup>

Os reflexos faríngeos para proteção das vias aéreas foram testados e ficou evidente que o ato de fumar prejudica o disparo desses reflexos e que, na ausência deles, ocorre acúmulo do bolo alimentar em região faríngea, com penetração do bolo em via aérea, evidenciando uma possível alteração durante a deglutição ou refluxo gastroesofágico.<sup>8</sup> Os autores atribuem esses efeitos do tabagismo a reações que algumas substâncias causam no ramo sensorial dos nervos responsáveis e à fumaça do cigarro, que possivelmente causam irritação da mucosa faríngea.<sup>6,7,8,9</sup> Quanto à região da orofaringe, que ao ser tocada inicia a deglutição, em indivíduos não fumantes, a úvula e as tonsilas palatinas são as mais sensíveis e que respondem melhor a estímulos frios.<sup>5</sup>

Em outro estudo foi observado que o volume do bolo alimentar necessário para iniciar a deglutição na faringe, também em não fumantes, é semelhante ao volume que pode ficar em hipofaringe sem que ocorra aspiração, sugerindo que os receptores para deglutição estejam localizados na margem superior interarritenoidea e que eles não sejam capazes de iniciar a deglutição voluntariamente, como ocorre com os receptores localizados na região faríngea.<sup>8</sup> O hábito de fumar também pode causar alterações periodontais e no pH salivar.<sup>10</sup> Estas alterações podem ser importantes para a ocorrência de pneumonia quando da aspiração de material deglutido ou quando da ocorrência de refluxo gastroesofágico.

O uso prolongado do cigarro também diminui a sensibilidade dos receptores gustativos. A capacidade de reconhecimento olfativo e gustativo de fumantes e não fumantes são diferentes, menor reconhecimento nos fumantes, sendo um fator de risco para distúrbios sensoriais, com compensações dos músculos orbiculares em indivíduos fumantes, interferindo na deglutição.<sup>4</sup> Ainda faltam estudos que avaliem quais são as possíveis alterações na deglutição causadas pelo hábito crônico de fumar, e os efeitos agudos do cigarro. Refluxo gastroesofágico que ultrapassa a barreira do esfíncter superior do esôfago pode causar hipertrofia da base da língua, com alterações na voz, dificuldade na respiração, sensação de corpo estranho em orofaringe e comprometimento da qualidade de

vida.<sup>13,14,15</sup> Nestas condições pode ser que o hábito de fumar seja um agravante de importantes sintomas supraesofágicos causados pelo refluxo.

## REFERÊNCIAS

1. Shaw SM, Martino R. The normal swallow. Muscular and neurophysiological control. *Otolaryngol Clin N Am* 2013; 46:937-956.
2. Massey BT, Shaker R. Introduction to the field of deglutition and deglutition disorders. In: Perlman AL, Schulze-Delrieu KS, editors. *Deglutition and its disorders: anatomy, physiology, clinical diagnosis, and management*. San Diego: Singular; 1997:1-14.
3. Bassi D, Furkim AM, Silva CA, Coelho MSPH, Rolim MRP, Alencar MLA, Machado MJ, et al. Identificação de grupos de risco para disfagia orofaríngea em pacientes internados em um hospital universitário. *CoDAS* 2014; 26(1): 17-27.
4. Santos KW, Echevest SS, Vidor DCGM. Influência da percepção gustativa e olfativa na fase oral da deglutição de indivíduos tabagistas. *CoDAS* 2014; 26(1): 68-75.
5. Pereira NAV, Motta AR, Vicente LCC. Reflexo da deglutição: análise sobre eficiência de diferentes estímulos em jovens saudáveis. *Pró-Fono* 2008; 20(3): 159-164.
6. Dua K, Bardan E, Ren J, Sui Z, Shaker R. Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngoglottal closure reflex. *Gut* 2002; 51(6): 771-775.
7. Dua K, Bardan E, Ren J, Sui Z, Shaker R. Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngo-upper oesophageal sphincter contractile reflex and reflexive pharyngeal swallow. *Gut* 1998; 43(4): 537-541.
8. Dua KS, Kuribayashi S, Hafeezullah MSR. Protective role of aerodigestive reflexes against aspiration: study on subjects with impaired and preserved reflexes. *Gastroenterology* 2011; 140(7): 1927-1933.
9. Dua KS, Surapanemi SN, Santharam R, Knuff D, Hofmann C, Shaker R. Effect of systemic alcohol and nicotine on airway protective reflexes. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(10): 2431-2438.
10. Parvinen T. Stimulated salivary flow rate, pH and lactobacillus and yeast concentrations in non-smokers and smokers. *Scand J Dent Res* 1984; 92(4): 315-318.
11. Alvarenga LM, Ruiz MT, Pavarino-Bartelli EC, Ruback JC, Mamiglia V, Golomi-Bertollo EM. Avaliação epidemiológica de paciente com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 74(1): 68-73.
12. Jham BC, Freire ARS. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72(5): 704-708.
13. Mamede RCM, Mello-Filho FV, Vigário LC, Dantas RO. Effect of gastroesophageal reflux on hypertrophy of the base of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(4): 607-610.
14. Mamede RCM, Eichenberger GCD, Garcia Junior D, Dantas RO, Leite GJ. A hipertrofia da base da língua está relacionada ao refluxo gastroesofágico? *Rev Bras Otorrinolaringol* 2001; 67(1):73-76.
15. Mamede RCM, Mello-Filho FV, Dantas RO. Severe hypertrophy of the base of the tongue in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131(4):378-382.