



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

NAYARA SOARES DE OLIVEIRA LACERDA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ESTENOSE LARÍNGEA**

***EVALUATION OF PULMONARY FUNCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
WITH LARYNGEAL STENOSIS***

CAMPINAS

2021

NAYARA SOARES DE OLIVEIRA LACERDA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ESTENOSE LARÍNGEA**

***EVALUATION OF PULMONARY FUNCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
WITH LARYNGEAL STENOSIS***

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

Thesis presented to the Faculty of Medical Sciences of the State University of Campinas in partial of the requirements for Master degree in Sciences, in the area of Child and Adolescent Health

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

COORIENTADORA: Profa. Dra. Rebecca Christina Kathleen Maunsell

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pela aluna Nayara Soares de Oliveira Lacerda, e orientado pelo Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro.

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

L116a Lacerda, Nayara Soares De Oliveira, 1986-
Avaliação da função pulmonar em crianças e adolescentes com estenose laríngea / Nayara Soares De Oliveira Lacerda. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: José Dirceu Ribeiro.
Coorientador: Rebecca Maunsell Christina Kathleen.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Estenose laríngea. 2. Testes de função respiratória. 3. Espirometria. 4. Oscilometria. I. Ribeiro, José Dirceu, 1952-. II. Maunsell, Rebecca Christina Kathleen, 1972-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of pulmonary function in children and adolescents with laryngeal stenosis

Palavras-chave em inglês:

Laryngostenosis

Respiratory function tests

Spirometry

Oscillometry

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

José Dirceu Ribeiro [Orientador]

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Eulalia Sakano

Data de defesa: 05-05-2021

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-0669-3277>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4558752189244835>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
NAYARA SOARES DE OLIVEIRA LACERDA

Orientador (a) PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

Coorientador (a) PROF(A). DR(A). REBECCA CHRISTINA KATHLEEN MAUNSELL

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

2. PROF(A). DR(A). ALVARO AUGUSTO SOUZA DA CRUZ FILHO

3. PROF(A). DR(A). EULALIA SAKANO

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Ata da Defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Data: 05/05/2021

DEDICATÓRIA

A Edgard por todo amor e paciência durante essa trajetória.
Aos meus pais e irmão, Artur, Ivete e Kaike, por serem meu alicerce.
Aos meus inspiradores mestres, Rebecca Maunsell e Dirceu Ribeiro.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos são para além do mestrado, aproveito essa breve homenagem para agradecer a todos que acompanharam a minha trajetória em Campinas, durante a residência, *fellowship* e o mestrado.

Em primeiro lugar obrigada à Deus por me permitir a vida e saúde, por me dar forças durante toda essa jornada para continuar e por me presentear com pessoas maravilhosas nessa caminhada. Obrigada por permitir a realização desse sonho.

A Nossa Senhora, que me deu forças para superar todas as dificuldades.

Aos meus pais, Artur e Ivete, que me deram asas e liberdade para tomar escolhas, me deram o alicerce e a educação para conquistar meus sonhos. Foram vocês que me ensinaram a nunca desistir e mostraram que eu seria capaz. Amo vocês, muito obrigada.

A meu irmão, Kaike, pelo carinho incondicional, atenção e zelo constante. Obrigada por encurtar sempre a distância e por ser tão presente.

A Edgard que me faz enxergar a vida diariamente de uma forma mais leve e simples, que me mostrou a perfeita definição de companheirismo. Que me fez lutar e não desistir em nenhum momento, que não se dando por satisfeito em me apoiar resolveu lutar comigo, e sempre trouxe a paz, o carinho e a alegria. Você tornou tudo real.

Aos meus queridos sogros, Tio Carlinhos e Tia Su, que se tornaram pais e se preocuparam com cada passo ao longo desses nove anos, muito obrigada por todo o carinho, atenção e amor. A Thais e Flávia, pelo carinho e preocupação constante.

A minha inspiradora professora, Dra Rebecca Maunsell. Há exatos 7 anos, no meu primeiro ano de residência eu me encantei pelo seu trabalho, achei de uma nobreza enorme, naquele momento eu te vi como a personificação de heroínas de livros que eu lia em minha adolescência. Além de ser uma profissional exemplar, ainda é uma professora, mãe, esposa e amiga sensacional. Sempre achei incrível seu trabalho, quando ainda no primeiro ano de residência você me deu um empurrão gigante e me proporcionou o encontro com o Professor Philippe Monnier, eu sabia que a semente da otorrinopediatria estava plantada. É uma alegria enorme continuar sempre próxima e poder compartilhar todas as aventuras e desafios que acontecem por aqui! Muito obrigada.

Ao querido, Dr Dirceu por tamanha generosidade, confiança e carinho. Foi extremamente enriquecedor trabalhar sob sua orientação, me fez enxergar um mestre de forma diferente e mais humano. Jamais me esquecerei que numa das nossas primeiras reuniões o Sr. quis saber sobre minha família, meus sonhos e minha força de vontade. Me senti acolhida e com uma confiança enorme do que estávamos iniciando! O senhor é uma grande inspiração.

A querida, Professora Dr^a Maira Assumpção Seabra, por tanta generosidade e disponibilidade! Obrigada por ter feito a mágica da estatística acontecer nos artigos, obrigada por sempre ter sido tão disposta a me ajudar e me aconselhar! Serei eternamente grata por você ter tornado tudo mais simples e possível.

As queridas colegas Dra Andressa Oliveira Peixoto e Dra Carla Carla Cristina Souza Gomez que me ajudaram na coleta de dados e realização de exames.

A Dra Luciahelena Prata por tanto carinho e gentileza em me ensinar.

Ao Professor Phillipe Monnier, que com enorme simplicidade transmite todo seu conhecimento e nos presenteia sempre com sua presença nos cursos. Obrigada pelos conselhos, por nos inspirar e ser o combustível para continuar o trabalho em via aérea pediátrica.

Aos meus queridos amigos da residência, em especial Thiago Serrano e Raquel Lauria, que me ajudaram a persistir e aguentar firme o começo da residência. Com muito alegria trouxe vocês no coração para Salvador e tenho uma felicidade enorme de vocês serem grandes amigos aos quais eu guardo uma saudade enorme!

A querida Debora Pazinato, por sua doçura, afeto e generosidade! Admiro demais a profissional que se tornou e a pessoa linda que você é. Muito obrigada por toda dedicação.

A todos meus amigos, primos, tios, colegas da residência e de trabalho que acompanham meus passos, me apoiam nos obstáculos e vibram com cada vitória.

A minha companheira de trabalho, Dra Erica Campos, que aguentou firme toda a responsabilidade dos nossos bebês enquanto precisei me ausentar para a dedicação na dissertação.

A equipe de Otorrinolaringologia do HUPES/ UFBA, especialmente Dr. Marcus Lessa e Dra. Natasha Braga, que me acolheram em Salvador e me confiaram as demandas de via aérea pediátrica.

Aos participantes desse estudo, pela ação voluntária e por fazerem esse trabalho possível.

Às professoras Dra. Eulalia Sakano e Dra. Milena Milena Baptistella Grotta, pelas contribuições realizadas na qualificação do meu mestrado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Introdução: A presente dissertação foi realizada segundo as normas do curso de pós-graduação da FCM/Unicamp. Foram apresentados e discutidos dois artigos: Artigo 1: “*Laryngotracheal stenosis and respiratory function tests: what do we know?*” e Artigo 2: “Avaliação dos parâmetros da espirometria e oscilometria de impulso de crianças com estenose laringotraqueal”. Os testes de função pulmonar (TFP) são exames não invasivos e acessíveis. Embora a estenose laringotraqueal (ELT) seja diagnosticada por endoscopia das vias aéreas, os TFP podem ser usados para avaliar os padrões obstrutivos das vias aéreas superiores e inferiores nesses pacientes para auxiliar no entendimento da dinâmica da via aérea com obstrução alta e fornecer resultados mais robustos para as indicações de tratamentos cirúrgicos adicionais. **Objetivos:** **Artigo 1:** Verificar sistematicamente estudos que usaram TFP em pacientes com ELT, os parâmetros utilizados e como eles estão associados aos sintomas clínicos e ao grau de estenose. **Artigo 2:** Identificar as alterações dos parâmetros dos TFP (espirometria e oscilometria de impulso – IOS) em crianças e adolescentes com estenose laringotraqueal e verificar a associação desses parâmetros com a sintomatologia clínica. **Método:** **Artigo 1:** A revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scopus, Embase, BVS-Bireme, Cochrane e Web of Science, no período de janeiro de 2000 a março de 2020, considerando termos precisos e critérios de inclusão e exclusão predefinidos. **Artigo 2:** Realizou-se um estudo observacional e transversal de crianças e adolescentes com diagnóstico de estenose laringotraqueal que foram submetidas a avaliação da função pulmonar por meio dos TFP (espirometria e IOS). Coletaram-se dados sobre sintomatologia clínica, avaliação antropométrica e aplicação de questionários clínicos: questionário Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC); *Medical Research Council Dyspnoea Scale* (MRCDS) e questionário estruturado dos pesquisadores. **Resultados:** **Artigo 1:** Foram encontrados 596 artigos nas bases de dados, 12 estudos foram incluídos ao final do processo de seleção. Espirometria, teste de esteira de Bruce e oscilometria de impulso (IOS), foram os TFP encontrados nos estudos incluídos. Os parâmetros mais utilizados foram o pico de fluxo expiratório (PFE) e o *expiratory disproportion index* (EDI). **Artigo 2:** Fizeram parte do estudo 21 indivíduos, sendo nove do sexo feminino, com média de idade dos participantes de 8,43 anos. Sete indivíduos apresentaram alteração no MRCDS, os mesmos que relataram mais queixas no questionário clínico. As crianças e adolescentes com estenose laringotraqueal apresentaram parâmetros espirométricos de Volume Expiratório no Forçado no primeiro segundo (VEF1), PFE e fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada (FEF25-75%) abaixo do valor previsto (<80%), com diferença significativa quando comparados a valores esperados por uma amostra de indivíduos sem doença. Na espirometria foi verificado que os participantes apresentaram EDI com valores acima de 50, indicando alterações relacionadas a estenose

de via aérea superior. Em relação aos parâmetros do IOS, sete indivíduos mostraram alterações em pelo menos um dos parâmetros ($>150\%$), sendo mais frequente na impedância respiratória (Z5) e frequência de ressonância (Fres). Os indivíduos com alterações no MRCDS, apresentaram também valores elevados dos parâmetros de IOS e maiores valores do EDI, no entanto, não houve diferença significativa entre as médias do EDI (63,59 vs 82,62; $p=0,228$). **Conclusões: Artigo 1:** A espirometria é um teste útil na avaliação de pacientes com ELT e também tem se mostrado um bom indicador para determinação dos resultados pós-operatórios, sendo o PFE e o EDI os parâmetros mais importantes. Apenas dois estudos demonstraram uma correlação significativa entre o EDI e a gravidade do LTS. O uso de questionários validados em relação à sintomatologia pode auxiliar no seguimento pós-operatório e está relacionado aos parâmetros do TFP. **Artigo 2:** Encontraram-se alterações que indicam déficits na FP de crianças e adolescentes com estenose laríngea, sendo o PFE e EDI parâmetros indicativos de obstrução de via aérea superior em crianças, detectadas pela espirometria. Os questionários clínicos não se correlacionaram com os TFP.

Palavras-Chave: Estenose laríngea, função pulmonar, espirometria e oscilometria

ABSTRACT

Introduction: The present thesis was performed according to the norms of the FCM/Unicamp post-graduation course. Two articles were presented and discussed: **Article 1:** “Laryngotracheal stenosis and respiratory function tests: what do we know?” **and Article 2:** “Spirometry and impulse oscillometry in the evaluation of children and adolescents with laryngeal stenosis.” Pulmonary function tests (PFT) are non-invasive and widely available tests. Although laryngotracheal stenosis (LTS) is diagnosed by airway endoscopy, PFT can be used to assess the upper and lower airway obstructive patterns to assist in additional understanding of dynamics of upper airway obstruction providing better bases for indication of additional surgical treatments. **Objective: Article 1:** PFT are non-invasive and accessible tests. Although LTS is diagnosed by airway endoscopy PFT can be used to assess upper and lower airway obstructive patterns in these patients. The objective of this systematic review was to evaluate the use of PFT in patients with LTS, its parameters and how they are associated with clinical symptoms and degree of stenosis. **Article 2:** To identify changes in the PFT parameters (spirometry and impulse oscillometry - IOS) in children and adolescents with laryngotracheal stenosis and to verify the association between these parameters and clinical symptoms. **Method: Article 1:** Systematic review was carried out in accordance to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations. The search was carried out in Pubmed, Scopus, Embase, Bvs-Bireme, Cochrane and Web of Science databases, from January 2000 to March 2020, considering precise terms and predefined inclusion and exclusion criteria. **Article 2:** An observational and cross-sectional study of children and adolescents diagnosed with laryngotracheal stenosis who underwent pulmonary function assessment using PFT (spirometry and IOS) was carried out. Data were collected on clinical symptoms, anthropometric assessment and application of clinical questionnaires: International Questionnaire on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC); Medical Research Council Dyspnoea Scale (MRCDS) and structured questionnaire used by the researchers for this purpose. **Results: Article 1:** 596 articles were found in the databases, 12 studies were included at the end of selection process. Spirometry, Bruce treadmill test and IOS, were the PFT found in the included studies. The most frequently used parameters were the peak expiratory flow (PEF) and expiratory disproportion index (EDI). **Article 2:** Twenty-one individuals took part in the study, nine of whom were female, with a mean age of the participants of 8.43 years. Seven individuals showed changes in the MRCDS, the same ones who reported more complaints through the clinical questionnaire. Children and adolescents with laryngotracheal stenosis had FEV1, PEF and forced expiratory flow at 25% to 75% of forced vital capacity (FEF25-75%) spirometric parameters below the predicted value (<80%), with a significant difference when compared to values expected for individuals without disease. Spirometry showed that the participants had an EDI with values above 50, indicating changes related to upper airway stenosis. Seven individuals showed

changes in at least one of the parameters ($> 150\%$), most frequently in respiratory impedance (Z_5) and resonance frequency (F_{res}). Individuals with changes in the MRCDS also showed high values of IOS parameters and higher EDI values, however, there was no significant difference between the EDI averages (63.59 vs 82.62; $p = 0.228$). **Conclusion: Article 1:** Spirometry is a useful test in the evaluation of patients with LTS and has also proved to be a good indicator for determining post-surgery results, with PEF and EDI being the most important parameters. Only two studies demonstrated a significant correlation between EDI and LTS severity. The use of validated questionnaires regarding symptomatology may help objectify symptoms in postoperative follow-up and is related to PFT parameters. **Article 2:** Changes in the PFT indicate deficits in children and adolescents with laryngeal stenosis, PEF and EDI were parameters that indicated upper airway obstruction in children, detected by spirometry. Clinical questionnaires did not correlate with PFT.

Keywords: Laryngostenosis; Oscillometry; Respiratory Function Tests; Spirometry and Subglottic stenosis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estenose subglótica visualizada por fibra flexível

Figura 2 - Estenose subglótica visualizada através da laringoscopia direta (mesmo caso anterior)

Figura 3 - Estenose glótica visualizada através da laringoscopia direta

Figura 4 - Estenose subglótica (a esquerda) e glótica (a direita) visualizada através da laringoscopia direta

Figura 5 – Percentuais de obstrução conforme tubo endotraqueal calibrado para a via aérea e correspondente classificação da porcentagem de obstrução segundo Escala de graduação Cotton-Myer.

Figura 6 – Classificação de Cohen de Webs Laríngeos

Figura 7 – Laringotraqueoplastia com enxerto posterior posicionado na imagem a direita

Figura 8 – Ressecção cricotraqueal após remoção da área estenosada preservando-se a lâmina posterior da cricoide (a esquerda) e remodelando-se a lâmina posterior da cricoide (a direita).

Figura 9 - Representações gráficas dos resultados espirométricos das curvas de volume-tempo

Figura 10 – Espirometria e broncoscopia de paciente com estenose subglótica

Figura 11 – Equipamento Master Screen IOS®.

Figura 12 - Representação gráfica e descrição dos parâmetros em um exame oscilométrico com obstrução central.

Figura 13 – Representação gráfica e descrição dos parâmetros em exame oscilométrico com obstrução central.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS - *American Thoracic Society*

AX - Área de reatância

CVF - Capacidade vital forçada

CIPED - Centro de Investigação em Pediatria

DPOCs - Doenças pulmonares obstrutivas crônicas

ELT- Estenose laringotraqueal

ESG - Estenose subglótica

FEF - Fluxo expiratório forçado

FEF25-75% - Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada

FEF50% - FEF50%: fluxo expiratório forçado de 50% da capacidade vital

FEM - Fluxo expiratório máximo

FIM - Fluxo inspiratório máximo; 50% seria o valor na metade da manobra

FIF50% - Fluxo inspiratório forçado de 50% da capacidade vital

FR - Frequência respiratória

FP – Função pulmonar

Fres - Frequência de ressonância

Hz - Hertz

IMC - Índice de massa corporal

IOS - Sistema de oscilometria de impulso

ISAAC - *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*

LAFIP - Laboratório de função pulmonar

LCI - Lung Clearance Index

MRCDS - Questionário *Medical Research Council Dyspnoea Scale*

OMS - Organização Mundial da Saúde

OVAC - Obstrução da via aérea central

PFE - Pico de fluxo expiratório

R - Resistência respiratória

R20 - Resistência a 20 hertz ou resistência central

R5 - Resistência a 5 hertz ou resistência total

R5-R20 – Resistência periférica

RC - Resistência central

RP - Resistência periférica

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFP - Teste de função pulmonar

TOF - Técnica de oscilação forçada

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

VA - Via Aérea

VEF₁ - Volume expiratório no forçado no primeiro segundo

VEF 0,5 - Volume expiratório forçado em 0,5 segundos.

VEF₁/CVF - Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada ou índice de Tiffeneau

X - Reatância respiratória

X5 - Reatância capacitiva periférica

Z - Impedância respiratória

Z5 - Impedância respiratória a 5 hertz

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Estenose laringotraqueal (ELT)	16
1.2 Tratamento da estenose laringotraqueal	21
1.3 Espirometria	23
1.4 Sistema de Oscilometria de Impulso (IOS).....	26
2 JUSTIFICATIVA.....	30
3 OBJETIVOS	31
3.1. Objetivo Geral	31
3.2 Objetivos Específicos.....	31
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
5 RESULTADOS.....	33
5.1. Artigo 1 - (Revisão Sistemática).....	33
5.2 Artigo 2	53
6 DISCUSSÃO GERAL	80
7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	82
8 PERSPECTIVAS FUTURAS	83
9 CONCLUSÃO GERAL	84
REFERÊNCIAS	85
APÊNDICES.....	91
Apêndice 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	91
Apêndice 2 - Termo de assentimento (7 a 10 anos)	94
Apêndice 3 - Termo de assentimento (11 a 16 anos)	97
Apêndice 4 - Questionário sobre sintomatologia	100
ANEXOS.....	101
Anexo 1 - Carta de aprovação comitê de ética em pesquisa em seres humanos.....	101
Anexo 2 - Medical Research Council Dyspnoea Scale.....	107
Anexo 3 - Questionário ISAAC – módulo 1 (asma)	108
ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O MESTRADO	109

1 INTRODUÇÃO

A estenose laringotraqueal (ELT) é definida como um estreitamento no diâmetro da laringe e/ou da traqueia. As ELTs, são condições raras, mas com o advento da unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal e pediátrica e o avanço do suporte intensivo, nota-se um aumento crescente pois a principal causa das estenoses adquiridas é a intubação oro/nasotraqueal.¹

O diagnóstico dessa condição na população pediátrica é realizado através da avaliação endoscópica da via aérea, estabelecendo-se o diagnóstico morfológico. A maior dificuldade no seguimento destes pacientes consiste na obtenção de um exame com dados objetivos sobre a repercussão da ELT, dessa forma, nas últimas décadas vem se pesquisando o uso de testes de função pulmonar (TFP) para alcançar métricas objetivas de obstruções altas e sua correlação com a sintomatologia.^{2,3}

Desde os anos 70 os TFP e, em particular a espirometria, têm sido utilizados para avaliar as condições das vias aéreas superiores e inferiores. Mais recentemente, o sistema de oscilometria de impulso (IOS) vem sendo empregado como ferramenta de avaliação de função pulmonar, especialmente em crianças menores de seis anos de idade, pois é uma ferramenta que exige uma colaboração mínima dos indivíduos.^{2,4-7}

1.1 Estenose laringotraqueal (ELT)

A ELT é uma das causas mais frequentes de estridor e desconforto respiratório em crianças, embora possa ocorrer ELT na supraglote, glote, subglote ou traqueia, a subglote é o seguimento mais acometido nas lesões adquiridas, pois é a porção mais estreita da via aérea e de maior contato com o tubo de ventilação.⁸ A subglote é limitada superiormente pelas pregas vocais e se estende até a borda inferior da cartilagem cricoide⁹.

Podemos classificar etiologicamente a ELT em congênicas ou adquiridas. A estenose subglótica congênita é decorrente de má-formação na cartilagem cricoidea, por sua incompleta recanalização durante a décima semana de gestação e, é definida como lúmen menor ou igual a 4,0 mm de diâmetro no nível da cartilagem cricoidea. Ela é frequentemente associada a outras lesões congênicas de cabeça e pescoço e síndromes genéticas (por exemplo, Síndrome de Down e Síndrome DiGeorge).⁹

Outro tipo de estenose congênita da laringe é a membrana laríngea, que acomete o seguimento glótico e também pode ser resultante de uma falha de recanalização da laringe primitiva durante o desenvolvimento embriológico. De fato, ela compartilha a mesma patogênese que a estenose subglótica (ESG) e pode ser considerado como um subgrupo dessa entidade. Isso explica por que os tipos mais severos de *Webs* glóticos estão associados a uma ESG cartilaginosa.³

A estenose traqueal congênita é mais rara e caracteriza-se por anéis traqueais completos ou membranas traqueais.³ São frequentemente associadas a outras anomalias mediastinais, do sistema cardiovascular e do esôfago.³

Já as lesões adquiridas são muito mais comuns e geralmente são sequelas de intubação prolongada. Outras causas são doenças autoimunes, infecciosas ou neoplasias. Alguns fatores, como refluxo gastresofágico e esofagite eosinofílica, aumentam o risco para o desenvolvimento da ELT.⁹

A incidência de estenose subglótica como consequência de intubações prolongadas observada na literatura nos anos 1980s era de aproximadamente 2%.¹⁰ Com o advento de tubos menores e mais flexíveis, houve uma tendência à redução desse número, porém contrabalanceada pela evolução da neonatologia, proporcionando a sobrevivência de recém-nascidos pré-termos extremos que permanecem em ventilação mecânica por longos períodos de tempo. Assim, ainda em 2000, a incidência de estenose subglótica se mantém ao redor de 1-2%.¹¹ É uma das causas mais frequentes de estridor e desconforto respiratório em crianças.

A ELT sempre requer avaliação endoscópica da via aérea, que é considerada o padrão-ouro para diagnóstico. Essa avaliação inclui a classificação da estenose subglótica, a definição extensão da cicatriz, presença de tecidos de granulação, espessamento submucoso ou alteração congênita da cartilagem cricoidea.

No primeiro atendimento do paciente pode ser realizada a vídeonasofaringolaringoscopia, no consultório. Nesse exame, informações complementares são conseguidas, como a visualização do movimento das pregas vocais, extensão de lesão cicatricial para a região glótica e sensibilidade laríngea (Figura 1).

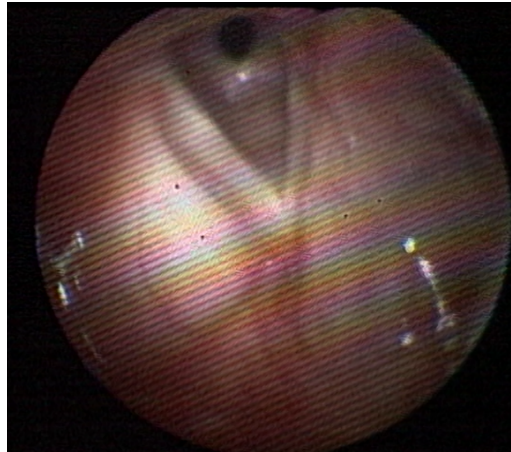


Figura 1 – Estenose subglótica visualizada por fibra flexível

Fonte: Acervo pessoal

Para mensuração precisa do acometimento da via aérea, com informações sobre o grau e a extensão da estenose, deverá ser realizado a laringoscopia direta. Esse exame, será realizado em centro cirúrgico sendo necessária anestesia geral. A grande vantagem é que nesse mesmo tempo anestésico a abordagem terapêutica pode ser feita após estabelecido o diagnóstico (Figuras 2 e 3).

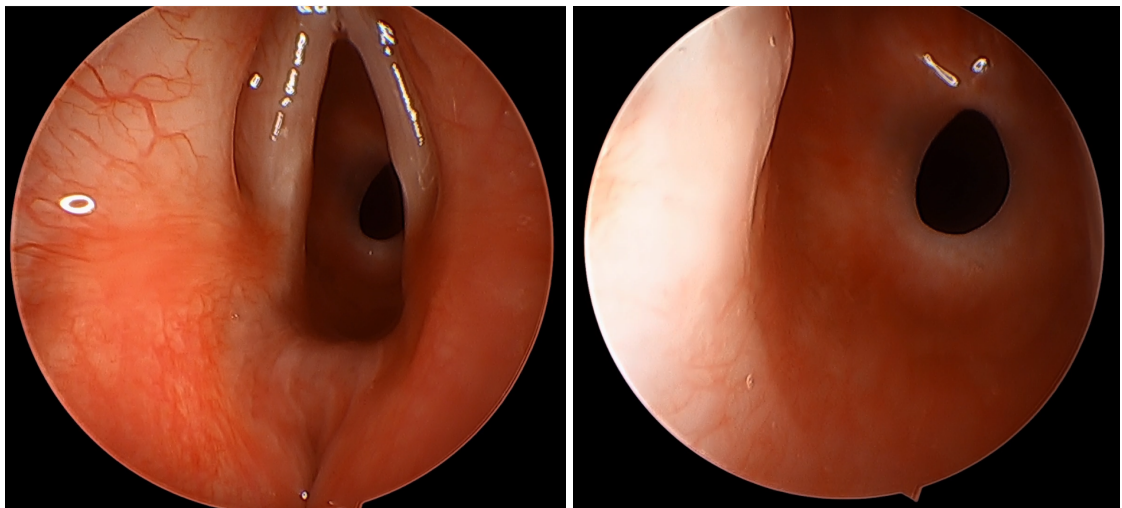


Figura 2 - Estenose subglótica visualizada através da laringoscopia direta (mesmo caso anterior)

Fonte: Acervo pessoal

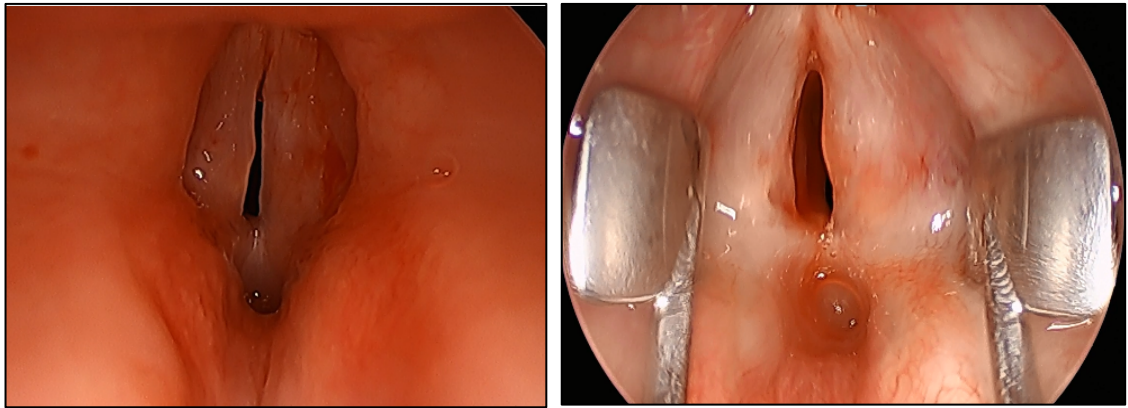


Figura 3 - Estenose glótica visualizada através da laringoscopia direta

Fonte: Acervo pessoal

Quando há acometimento glótico, os achados mais frequentes, são restrições da mobilidade das pregas vocais, pois as traves fibrosas costumam limitar a movimentação normal. (Figura 4).

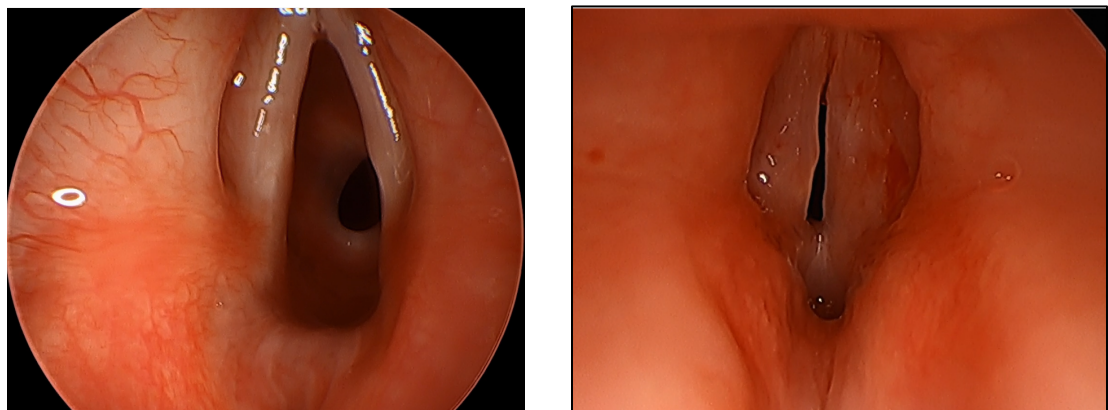


Figura 4 - Estenose subglótica (a esquerda) e glótica (a direita) visualizada através da laringoscopia direta

Fonte: Acervo pessoal

Os níveis de gravidade da ESG são classificados de acordo com o Sistema de Classificação Myer-Cotton que utiliza tubos endotraqueais, para determinar maior precisão na estimativa do grau de obstrução (Figura 5). Usando a medida dos tubos endotraqueais que passam pela estenose e permitem vazamento de ar quando aplicadas pressões de ventilação entre 10 a 25 cmH₂O, este será considerado o calibre da via aérea e a tabela calcula a porcentagem correspondente de obstrução para a idade do paciente.¹²

A conversão da porcentagem de obstrução é usada para determinar a classificação segundo Cotton-Myer: Grau I obstrução de até 50%; Grau II de 51% a 70%; Grau III acima de 70% com qualquer lúmen detectável e grau IV uma via aérea sem lúmen (Figura 5).¹²

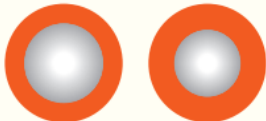
PERCENTAGE OF OBSTRUCTION BY ACTUAL ENDOTRACHEAL TUBE SIZE											
Patient age	Normal ID (mm)	Normal OD (mm)	Percentage of obstruction with actual endotracheal tube size								
			ID = 2.0	ID = 2.5	ID = 3.0	ID = 3.5	ID = 4.0	ID = 4.5	ID = 5.0	ID = 5.5	ID = 6.0
Premature	2.0	2.8	0%								
	2.5	3.6	40%	0%							
	3.0	4.3	58%	30%	0%						
0–3 mo	3.5	5.0	68%	48%	26%	0%					
3–9 mo	4.0	5.6	75%	59%	41%	22%	0%				
9 mo to 2y	4.5	6.2	80%	67%	53%	38%	20%	0%			
2y	5.0	7.0	84%	74%	62%	50%	35%	19%	0%		
4y	5.5	7.6	86%	78%	68%	57%	45%	32%	17%	0%	
6y	6.0	8.2	89%	81%	73%	64%	54%	43%	30%	16%	0%
ID – Inside diameter, OD – Outside diameter											
Grade I			Grade II		Grade III		Grade IV				
							No detectable lumen				
No obstruction 50% obstruction			51% obstruction 70% obstruction		71% obstruction 99% obstruction						

Figura 5 – Percentuais de obstrução conforme tubo entraqueal calibrado para a via aérea e correspondente classificação da porcentagem de obstrução segundo Escala de graduação Cotton-Myer.

Fonte: Alarcon et al (2012).⁹

A classificação de Cohen, divide a membrana glótica congênita em 4 tipos: (a) Tipo I: <35% do comprimento glótico; sem extensão subglótica. b) Tipo II: 35–50% do comprimento glótico, extensão subglótica mínima. c) Tipo III: 50 a 75% de extensão glótica e subglótica anterior significativa, possivelmente com componente cartilaginoso. (d) Tipo IV: 75-90% do comprimento da glote, extensão subglótica grave com componente cartilaginoso.³ A Figura 6 ilustra a visão endoscópica e diagramas sagitais da alteração.

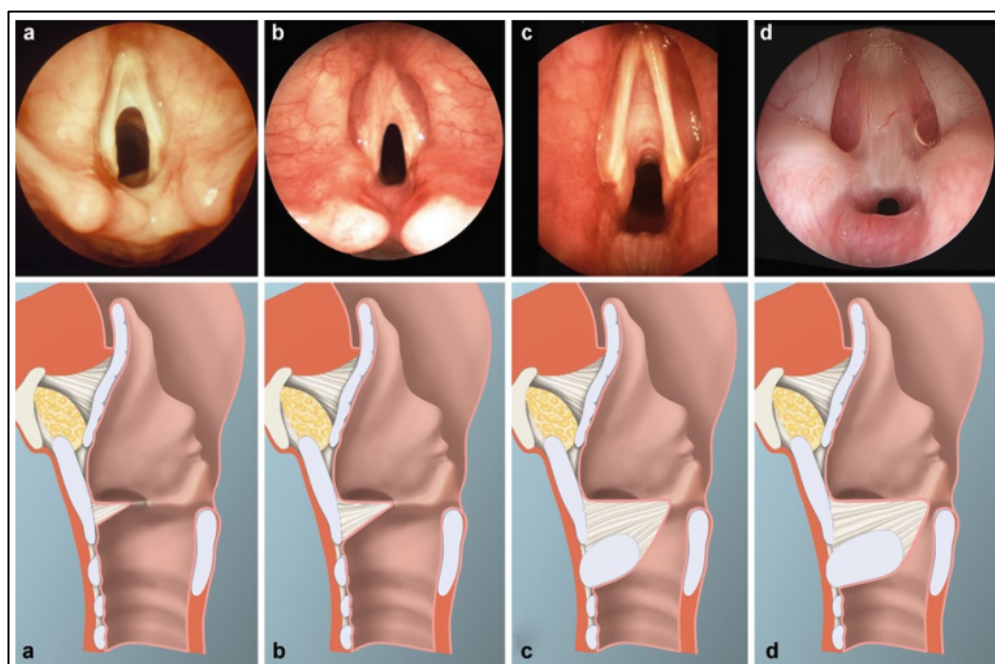


Figura 6 – Classificação de Cohen de Webs Laríngeos

Fonte: Monnier (2011).³

1.2 Tratamento da estenose laringotraqueal

O tratamento das estenoses laringotraqueais em crianças pode envolver procedimentos endoscópios, cirurgias reconstrutivas abertas ou ambos. Esse tratamento representa um desafio para o otorrinolaringologista pois envolve, no caso das cirurgias de reconstrução abertas, a realização de suturas, fixação de enxertos de cartilagem e algumas vezes o uso de moldes temporários em vias aéreas muito pequenas. Além das dificuldades técnicas para sua realização em crianças pequenas, estes procedimentos necessitam da atuação de uma equipe interdisciplinar no pós-operatório. O equilíbrio entre tempo de intubação no período pós-operatório, nível de sedação, necessidade de reavaliação endoscópica da área operada é muito delicado e exige uma comunicação estreita entre pediatras, intensivistas, otorrinolaringologistas, fisioterapeutas e a equipe de enfermagem.^{1,3,8,13}

Em crianças com grau menor de ELT, a intervenção endoscópica pode ser eficaz. As opções endoscópicas incluem: dilatações, dilatações com incisões radiais da estenose e injeção de corticoides. Para aqueles graus mais graves de ELT, as reconstruções por via aberta têm melhores resultados, são elas as laringotraqueoplastias com enxerto de cartilagem e a ressecção cricotraqueal.

Na laringotraqueoplastia usando enxertos de cartilagem costal, é realizado uma incisão na lâmina da cartilagem cricoide e neste espaço é interposto o enxerto. Dependendo da necessidade de expansão da via aérea podem ser colocados enxertos anteriormente, posteriormente ou ambos.

Na ressecção cricotraqueal, remove-se o segmento acometido pela estenose com uma anastomose término-terminal, preservando-se e remodelando-se a lamina posterior da cricoide para manter a sustentação das pregas vocais.³ (Figuras 7 e 8).

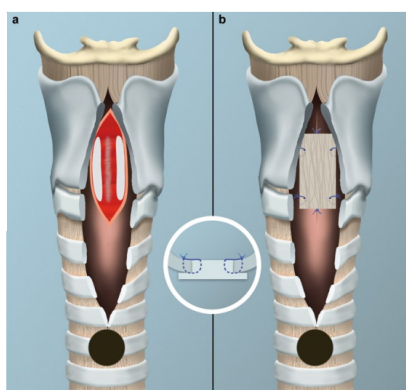


Figura 7 – Laringotraqueoplastia com enxerto posterior posicionado na imagem a direita

Fonte: Monnier (2011).³

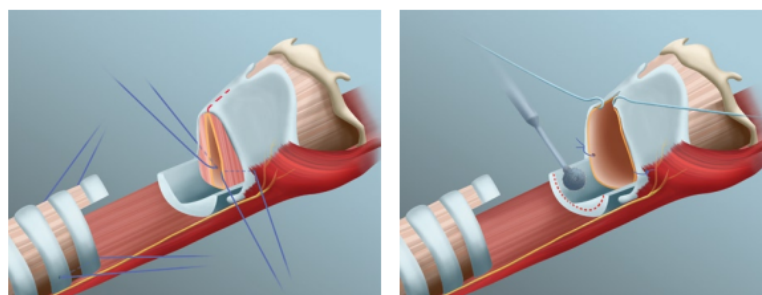


Figura 8 – Ressecção cricotraqueal após remoção da área estenosada preservando-se a lâmina posterior da cricoide (a esquerda) e remodelando-se a lâmina posterior da cricoide (a direita).

Fonte: Monnier (2011).³

Os riscos destes procedimentos envolvem situações potencialmente fatais pela obstrução da via aérea como extubações acidentais, deiscência de suturas, perdas de enxertos com reestenoses e até mesmo o óbito. Mesmo em equipes extremamente experientes com taxas de resolução em torno de 80% o índice de falha e necessidade de reabordagem é relatado como sendo em torno de 30%.³

Por este motivo, os tratamentos endoscópicos têm ganhado atenção cada vez maior nos últimos anos, em especial com a maior disponibilidade de balões de alta pressão que permitem a expansão de áreas estenóticas extremamente estreitas. O sucesso deste tipo de técnica varia principalmente dependendo da maturidade do tecido cicatricial (estenoses agudas ou crônicas).¹⁴ A laringoplastia com balão é bastante atrativa por supostamente causar menor trauma tecidual pela expansão da área estreitada em sentido radial ou centrípeto sem força de cisalhamento. A taxa de sucesso deste tipo de técnica é bastante variável na literatura. Em estudo recente com nossa população obtivemos para os casos agudos 100% de sucesso e para os casos crônicos 39%.¹⁴ O sucesso é medido pela possibilidade de decanulação ou resolução dos sintomas dispneicos.^{13,14}

1.3 Espirometria

A espirometria é uma técnica de medida da função pulmonar, muito utilizada nos estudos sobre fisiologia respiratória e é considerada padrão ouro para identificação e acompanhamento de pacientes com doenças pulmonares obstrutivas e restritivas.¹⁵

Sua técnica consiste na medida dinâmica dos volumes e capacidades pulmonares, a qual pode ser realizada durante ciclos respiratórios lentos ou forçados.^{16,17} Ao realizar o exame devem ser considerados todos os fatores de variabilidade que incluem aspectos técnicos e também aspectos biológicos como a influência da altura, peso, sexo e comorbidades.¹⁶

Ela fornece a medida do volume de ar inspirado e expirado e os fluxos respiratórios, sendo especialmente útil a análise dos dados derivados da manobra expiratória forçada. Os valores obtidos devem ser comparados a valores previstos adequados para a população avaliada.¹⁵ (Figura 9)

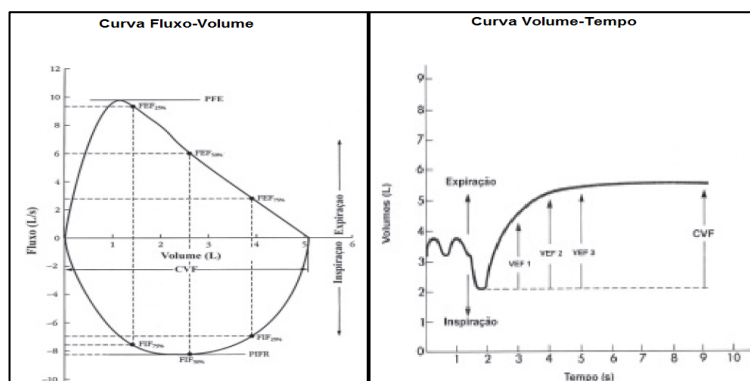


Figura 9- Representações gráficas dos resultados espirométricos das curvas de volume-tempo

Fonte: Pereira (2002).¹⁵

A utilização da espirometria na avaliação da população pediátrica vem sendo estudada e aplicada em faixas etárias cada vez menores, havendo estudos com crianças de até dois anos. Entretanto, deve haver um cuidado especial na avaliação desse grupo, uma vez que, sendo a espirometria um exame esforço-dependente, é necessária a compreensão e colaboração dos sujeitos, o que gera dificuldade entre as crianças, principalmente nas manobras forçadas.¹⁵⁻¹⁷

No início dos anos 70, Miller e Hyatt^{18,19} e Yernault et al.²⁰ propuseram os primeiros critérios diagnósticos de obstrução da via aérea central (OVAC). Eles descreveram três padrões distintos: achatamento da alça expiratória, com preservação da alça inspiratória, sugerindo obstrução intratorácica; achatamento da alça inspiratória, com preservação da alça expiratória, sugerindo obstrução extratorácica variável e achatamento semelhante das alças expiratória e inspiratória, sugerindo uma obstrução fixa das vias aéreas.¹⁸⁻²⁰

Em 1972, Empey et al.²¹ usou o volume expiratório forçado no 1º segundo dividido pelo pico da taxa de fluxo expiratório [VEF1 (L) /PFE (L/min)] e considerou a relação significativamente maior em diferentes casos de obstrução de via aérea alta em comparação com grupo controle e grupo com obstrução de vias aéreas inferiores.²¹ A explicação para essa desproporção é devido ao aumento da resistência total da árvore traqueobrônquica na presença da estenose que leva a redução do PFE. Por outro lado, o VEF1 é menos afetado pela presença de estenose laringotraqueal pois é predominantemente determinado pelas propriedades das pequenas vias aéreas intratorácicas.²²

Em 2013, Nourai et al.²² resgatou essa razão para determinar sua utilidade e sensibilidade no diagnóstico de pacientes com ELT, chamou de *Expiratory Disproportion Index* (EDI) e utilizou da seguinte forma: {[VEF1 (L) / PFE (L/s)] X 100}. Neste estudo foi sugerido que valores de EDI > 50 sejam encaminhados para exame complementar espirométrico com avaliação da curva de fluxo-volume, e, se necessário, broncoscopia para confirmar o diagnóstico. Encontrou sensibilidade de 95,9% e especificidade de 94,2% do EDI.

Froehlich et al.²² seguiu 5 crianças tratadas para estenose laríngea grave adquirida. Todas foram tratadas com colocação de Tubo T-Montgomery, mantido por 4,3 meses e uma necessitou de laringotraqueoplastia anterior com cartilagem. Foi realizado espirometria para avaliação de comprometimento em via aérea alta. Como critérios de obstrução alta, foi utilizado:

- FIF50% < 1,67 L/s (FIF50%: fluxo inspiratório forçado de 50% da capacidade vital);
- FEF50%/FIF50% > 1 (FEF50%: fluxo expiratório forçado de 50% da capacidade vital);
- VEF1/PFE > 0,6s (FEV1: volume expiratório forçado em 1 segundo);

- $VEF_1/VEF_{0,5} > 1,5$ ($FEV_{0,5}$: volume expiratório forçado em 0,5 segundos).

Neste estudo, após oito anos do término do tratamento, todas as crianças apresentaram dispneia aos esforços, estenoses residuais grau 1 e anormalidades nos parâmetros funcionais avaliados.²² Segundo os autores, tal fato poderia ser decorrente de anormalidade no crescimento da cartilagem cricoidea, causado pelo tecido cicatricial, e, poderia levar a um desenvolvimento patológico do tecido pulmonar.²²

Sterner et al.²³ avaliou espirometrias e correlacionou a curva inspiratória com achados de obstrução de via aérea superior. Observou o achatamento da alça inspiratória da curva fluxo-volume inspiratório, principalmente nos casos de alteração da mobilidade de cordas vocais.²³

Modrykamien et al.⁽⁷⁾ usou quatro critérios quantitativos na espirometria para avaliar a correlação com obstrução de via aérea alta, que seriam:

- Razão $FEV_1/FEM > 10$ mL/L/min (FEM: fluxo expiratório máximo)
- Razão $FEM50\%/FIM50\% < 0,3$ ou > 1 (FIM: fluxo inspiratório máximo; 50% seria o valor na metade da manobra)
- $FIM50\% < 100$ L/min
- Razão $VEF_1/VEF_{0,5} > 1,5$ ($VEF_{0,5}$: volume expiratório forçado em 0,5 segundos)

Concluiu que a sensibilidade e especificidade para os critérios utilizados são ruins e necessitam de mais estudos para correlações adequadas.⁷

Em resumo, várias medidas diferentes já foram propostas para o diagnóstico de obstrução de via aérea alta, muitos autores propuseram critérios qualitativos e quantitativos. A espirometria provou ser uma boa ferramenta e não é invasiva, com fácil acesso e baixo custo. Atualmente, a curva fluxo-volume é o parâmetro mais utilizado na avaliação de estenoses laringotraqueais.

Abaixo segue exemplo de um caso clínico com a curva de fluxo-volume da espirometria e a foto da broncoscopia. Um achatamento da alça de fluxo-volume inspiratória e expiratória pode ser observado, comparando com curva de referência (linha tracejada) e a razão entre o VEF_1 e o PFE no valor de 12,6, sugerindo obstrução das vias aéreas superiores.²⁴ (Figura 10)

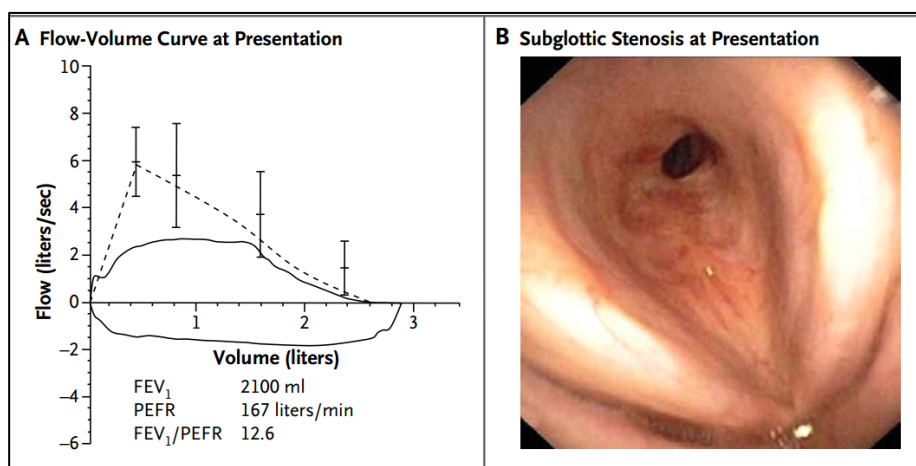


Figura 10 – Espirometria e broncoscopia de paciente com estenose subglótica

Fonte: Baden (2015).²⁴

A literatura atual apresenta poucos trabalhos sobre o seguimento de crianças submetidas a procedimento para tratamento de estenoses subglóticas. A correlação entre estenoses e medidas espirométricas também é escassa nesta população.

Nota-se que no seguimento de crianças e adolescentes submetidos a tratamento endoscópico e/ou cirurgias reconstrutivas abertas para estenose subglótica que evoluíram com sucesso e decanulação boa parte dos pacientes mantém um grau de estenose residual leve. Este grupo de pacientes tem queixas clínicas subjetivas e difíceis de mensurar.

Não há métodos objetivos para avaliação clínica do paciente com exceção dos achados endoscópicos das vias aéreas e das queixas subjetivas relatadas pelos pacientes e responsáveis, os quais muitas vezes não são compatíveis e tornam a decisão de uma reabordagem cirúrgica extremamente difícil.

O estudo funcional das vias aéreas deste grupo de pacientes poderia auxiliar no entendimento da dinâmica da via aérea com obstrução alta parcial além de fornecer melhores bases para as indicações de tratamentos cirúrgicos adicionais.

1.4 Sistema de Oscilometria de Impulso (IOS)

O IOS é uma técnica não invasiva de avaliação da função pulmonar, que tem como finalidade avaliar parâmetros relacionados às propriedades da mecânica respiratória, como resistência (R) e reatância (X) das vias aéreas, por meio de respirações a volume corrente.^{4,6}

Esse sistema não invasivo requer colaboração mínima do paciente e fornece uma estimativa de impedância do sistema respiratório e seus componentes (resistência e reatância) em diferentes frequências, tem como destaque não exigir a realização de manobras expiratórias forçadas. A base de funcionamento do IOS consiste na sobreposição de ondas sonoras em diferentes frequências geradas por um alto-falante até a boca. Essas ondas são transmitidas aos pulmões, o que promove alterações na pressão e no fluxo de ar. Essas oscilações se propagam por meio do movimento da coluna de ar nas vias aéreas condutivas, envolvendo nesse processo a distensão e recuo de componentes elásticos dos tecidos pulmonares.⁴



Figura 11 – Equipamento Master Screen IOS®.

Fonte: Assumpção (2017).²⁵

O IOS avalia a resistência das vias aéreas com base na produção de oscilações de pequenas pressões aplicadas na boca e transmitida aos pulmões, permitindo a medição de resistência e reatância do sistema respiratório.⁴

É um exame com execução rápida e com boa reprodutibilidade, podendo ser aplicado a grupos de todas as idades. Por conta disso, existe um grande interesse do uso dessa tecnologia no tratamento da população pediátrica já que é um método não invasivo, exigindo apenas cooperação passiva do paciente e não uso expiratório forçado de manobras.⁴

O equipamento de oscilometria de impulso gera oscilações de pressão que são aplicadas à boca e transmitidas aos pulmões com sinais baixos (5 Hz) e altos (20 Hz). Sinais de baixa frequência são transmitidos para as regiões distais dos pulmões e atingem as vias aéreas periféricas (diâmetro <2 mm). Sinais de alta frequência são transmitidos para a região central pulmão e alcançam as vias aéreas centrais. Portanto, é um sistema que avalia a resistência das vias aéreas de toda a árvore traqueobrônquica e serve como alternativa método na avaliação de pacientes com asma e cística fibrose.^{4,5}

O sinal de 5 Hz tem tempo de ciclo mais lento e um comprimento de onda maior, por isso atinge a periferia do pulmão e, assim, fornece informações sobre todo o trato respiratório. O sinal de 20 Hz um ciclo mais rápido e um comprimento de onda mais curto e assim, fornece informações sobre as vias aéreas proximais maiores. Portanto, um aumento da resistência em 5 Hz reflete um aumento na resistência respiratória total, o que sugere obstrução das vias aéreas, como a encontrada em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enquanto um aumento da resistência em 20 Hz reflete mais especificamente maior resistência das vias aéreas centrais.²⁶

A obstrução central é caracterizada por valores de R_5 e R_{20} acima do predito, a resistência é representada na figura 12A, onde, a curva é retilínea e linear, porém dentro da faixa anormal. Na análise do gráfico de X (figura 12B), o indivíduo com obstrução central apresenta um traçado linear, ascendente e dentro do normal. A F_{res} permanece dentro da normalidade (10Hz). A figura 12C mostra que a resistência central é maior ou igual à resistência periférica.

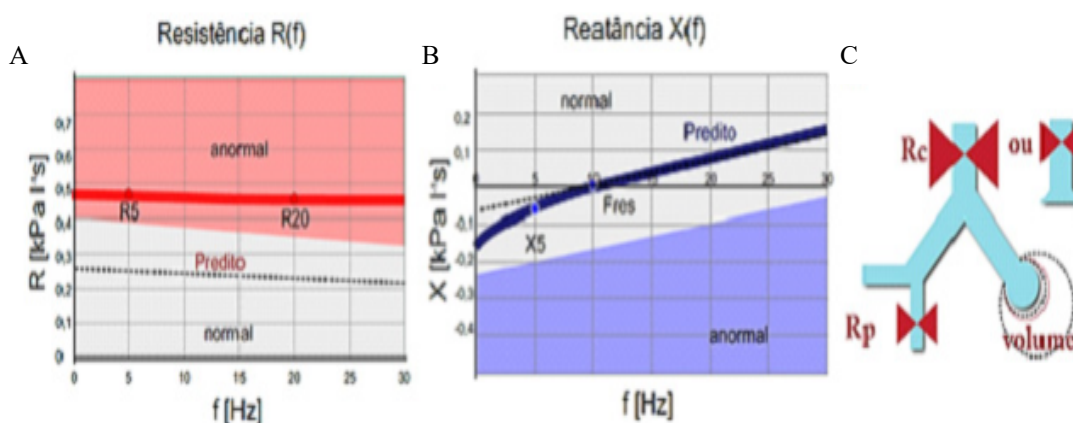


Figura 12 - Representação gráfica e descrição dos parâmetros em um exame oscilométrico com obstrução central. A= Gráfico da Resistência; B= Gráfico da reatância; C= Figura esquemática.

Fonte: Assumpção (2017).²⁵

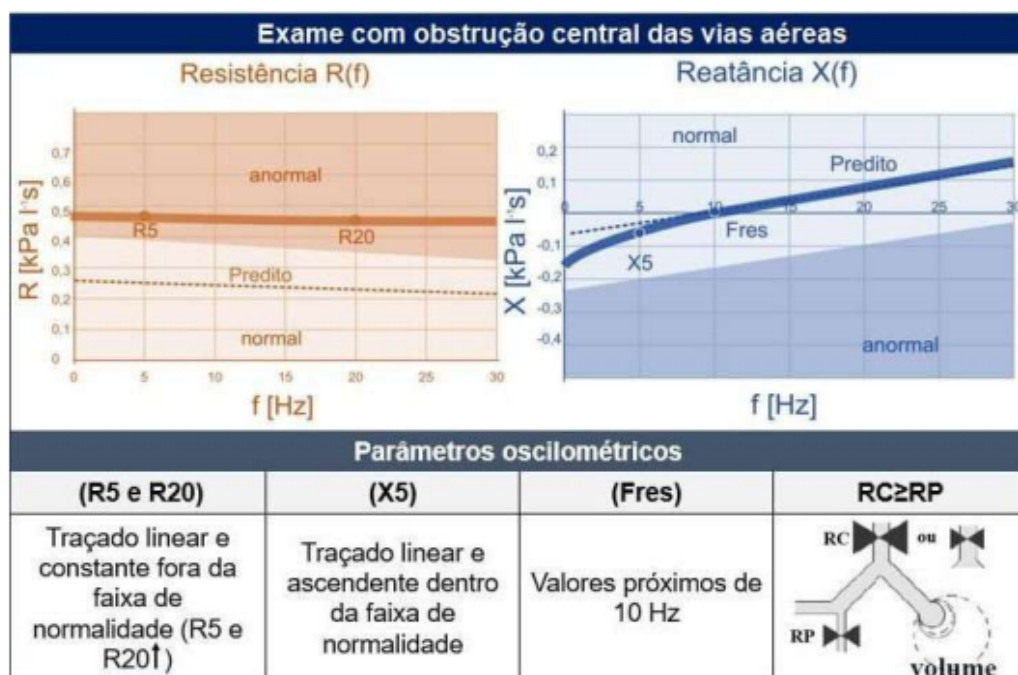


Figura 13 – Representação gráfica e descrição dos parâmetros em exame oscilométrico com obstrução central. Legenda: R5: frequência de ressonância a 5 Hz; R20: resistência respiratória a 20 Hz; X5: reatância respiratória a 5 Hz; Fres: Frequência de ressonância; RC: Resistência central; RP: Resistência periférica; f: frequência.

Fonte: Assumpção (2017).²⁵

Existem poucos estudos sobre a utilidade do sistema de oscilometria na detecção de obstrução de via aérea alta. Nessas publicações, os exames foram realizados em população adulta com lesões estenóticas laringotraqueais, e foram detectados redução de X5% ($r = -0,442$, $p = 0,045$), sem correlação entre Z5, R5, R20 ou Rf e o valor estimado visualmente porcentagem da estenose luminal.²⁷

No estudo de Handa et al.²⁶, observou-se que após tratamento para estenose todas as medidas IOS melhoraram significativamente, especialmente R5 e X20, e encontrou correlação entre o escore de dispneia com R5, R5-20 Hz e X5.

2 JUSTIFICATIVA

O seguimento de crianças e adolescentes com estenose laringotraqueal leve a moderada, é um desafio pois este grupo de pacientes tem queixas clínicas subjetivas e difíceis de mensurar. Muitas vezes essas queixas não são compatíveis com o grau de estenose e, particularmente quando já houve tratamento prévio com resultado parcial torna a decisão de reabordagem cirúrgica extremamente difícil.

Exceto pelos achados morfológicos do grau de estenose visto no exame endoscópico das vias aéreas, não dispomos de métodos objetivos e funcionais para avaliação clínica do paciente com estenose laríngea.

Na literatura encontramos vários estudos com população adulta que propõem correlacionar achados em testes de função pulmonar e *scores* clínicos para mensurar a repercussão da estenose no paciente. Em contrapartida, existem poucos trabalhos em crianças e adolescentes, utilizando critérios objetivos na avaliação dessa população com obstrução da via aérea alta.

O estudo funcional desse grupo de pacientes poderia auxiliar no entendimento da dinâmica da via aérea com obstrução alta, além de fornecer melhores bases para as indicações de tratamentos cirúrgicos adicionais.

Com essas premissas, a presente dissertação teve os objetivos descritos a seguir.

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Verificar a associação entre a sintomatologia clínica, grau de estenose laríngea e parâmetros de função pulmonar em pacientes com estenoses laríngeas.

3.2 Objetivos Específicos

ARTIGO 1: Revisão sistemática. Verificar sistematicamente estudos que analisaram a avaliação da estenose subglótica utilizando parâmetros de função pulmonar.

ARTIGO 2:

1. Correlacionar sinais e sintomas clínicos dos pacientes com os parâmetros da espirometria e da oscilometria de impulso.
2. Comparar as variáveis de exames de função pulmonar (IOS e espirometria) com população equivalente sem estenose.
3. Identificar alterações nos exames de função pulmonar sugestivos de obstrução alta.
4. Avaliar o efeito do broncodilatador na função pulmonar dessa amostra.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Os métodos utilizados estão descritos no artigo 1 (encaminhado para a revista) e no artigo 2 (a ser encaminhado para publicação).

Ressaltamos que todos os procedimentos utilizados seguiram rigorosamente os princípios científicos previamente publicados, normas técnicas e éticas previstas e necessárias para a realização dos dois estudos.

5 RESULTADOS

Esta dissertação foi escrita de acordo com o modelo alternativo, conforme as novas normas do curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas (FCM), da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp, desta forma, os resultados foram apresentados através de artigos científicos.

5.1. Artigo 1 - (Revisão Sistemática)

Lacerda NSO, Assumpção MS, Pazinatto DB, Ribeiro JD, Maunsell R. *Laryngotracheal stenosis and respiratory function tests: what do we know?*

Artigo será enviado para um periódico de circulação internacional.

Laryngotracheal stenosis and respiratory function tests: what do we know?

Authors' full names: Nayara S. O. Lacerda^a, Máira S. de Assumpção^b, Debora B. Pazinato^c, José D. Ribeiro^d, Rebecca Maunsell^e

Authors' affiliation(s) and ORCID ID:

- a. Graduate Program in Child and Adolescent Health. University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

E-mail: nsolacerda@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-0669-3277

- b. Department of Pediatrics, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculty of Medical Science, Campinas, SP, Brazil.

E-mail: mairaassumpcao@yahoo.com.br ORCID ID: 0000-0002-6884-5662

- c. Graduate Program in Child and Adolescent Health. University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

E-mail: deh.pazinatto@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-9146-9140

- d. Department of Pediatrics, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculty of Medical Science, Campinas, SP, Brazil.

E-mail: jdirceuribeiro@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-3387-5642

- e. Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

E-mail: rebecca.maunsell@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-6036-1911

Corresponding author full contact details:

Name: Nayara Soares de Oliveira Lacerda

Address: University of Campinas, UNICAMP. Graduate Program in Child and Adolescent Health. Tessália Vieira de Camargo Street, number 126. Post code: 13083-887; City: Campinas - São Paulo; Country: Brazil. Phone: +55 19 35217523.

CONFLICT OF INTERESTS:

The authors declares that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

FUNDING:

The authors declares that there is no funding the publication of this paper.

SPECIFIC CONTRIBUTIONS OF EACH AUTHOR TO THE PAPER:

Nayara S. O. Lacerda: Literature search; Data collection; Study design; Analysis of data; Manuscript preparation

Maíra S. de Assumpção: Literature search; Data collection; Analysis of data; Manuscript preparation

Debora B. Pazinatto: Literature search; Data collection; Analysis of data; Manuscript preparation

José D. Ribeiro: Analysis of data; Manuscript preparation. Review of manuscript

Rebecca Maunsell: Analysis of data; Manuscript preparation; Review of manuscript

ABSTRACT

Objective: Pulmonary function tests (PFT) are non-invasive and accessible tests. Although laryngotracheal stenosis (LTS) is diagnosed by airway endoscopy PFT can be used to assess upper and lower airway obstructive patterns in these patients. The objective of this systematic review was to evaluate the use of PFT in patients with LTS, its parameters and how they are associated with clinical symptoms and degree of stenosis. **Method:** Systematic review was carried out in accordance to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations. The search was carried out in Pubmed, Scopus, Embase, Bvs-Bireme, Cochrane and Web of Science databases, from January 2000 to March 2020, considering precise terms and predefined inclusion and exclusion criteria. **Results:** 596 articles were found in the databases, 12 studies were included at the end of selection process. Spirometry, Bruce treadmill test and impulse oscillometry (IOS), were the PFT found in the included studies. The most frequently used parameters were the Peak Expiratory Flow (PEF) and Expiratory Disproportion Index (EDI). **Conclusion:** Spirometry is a useful test in the evaluation of patients with LTS and a good indicator to compare pre and post-operative results. Peak Expiratory Flow (PEF) and EDI have been the most consistent parameters studied for this purpose. Only two studies demonstrated a significant correlation between EDI and LTS severity. The use of validated questionnaires regarding symptomatology may help objectify symptoms in postoperative follow-up and is related to PFT parameters.

PROSPERO registration: CRD42020187999

Keywords: Laryngostenosis; Oscillometry; Respiratory Function Tests; Spirometry; Laryngeal Stenosis and Subglottic stenosis.

INTRODUCTION

Laryngotracheal stenosis (LTS) refers to any condition where the airway is reduced in caliber at the level of the larynx or trachea.¹⁻³ Diagnosis of LTS is based on the quantification of the subglottic lumen through laryngoscopy and direct tracheoscopy, considering the Myer-Cotton scale which is, to date, the most used classification system.⁴ Defining grade 1 stenosis as a lumen obstruction <50%; grades 2 and 3 as lumen obstructions of 51% to 70% and 71% to 99%, respectively; and grade 4 as a complete luminal obstruction.⁴ Isolated subglottic Grade I stenosis does not require treatment whereas, grade III and IV do. Patients with Grade II stenosis may experience mild or intermittent symptoms and sometimes a restricted lifestyle due to dyspnea on exertion and in these cases decision-making regarding surgical procedures may be challenging. The treatment of LTS will depend on the characteristics of the stenotic tissue, and can involve endoscopic and/or open approaches.¹

Pulmonary function tests (PFT) are one of the tools used to assess upper and lower airway condition. Previous studies have described different PFT parameters to establish a diagnosis and provide objective data on the functional repercussion of airway obstruction.⁵⁻⁷ However, there are still no consolidated objective and functional methods regarding the clinical evaluation of patients with borderline LTS (grade II) without significant obstruction or symptoms that justify immediate surgical treatment. There is also an intriguing population of patients that have been treated for LTS and despite have only a residual grade I stenosis still experience subjective dyspnea on exertion. Endoscopic findings and degree of stenosis are considered the main indicators that define the need for further treatment. Nevertheless, in patients with intermittent complaints, such as dyspnea on exertion and borderline stenosis, or in the pediatric population, in which the complaints are subjective and difficult to assess, there are no accurate and functional instruments to support decision making.

Researching the use of PFT in this group of patients could add to the understanding of partial upper airway obstruction dynamics, in addition to providing better bases for recommending surgical treatments particularly in residual mild-moderate stenosis that are not infrequent even following open airway surgery. The aim of this review was to investigate which PFT parameters have been associated to LTS and if correlations may be made between clinical symptoms and grade of stenosis using these parameters.

METHODS

Data sources and search strategy

A comprehensive bibliographic search of the MEDLINE / Pubmed, Scopus, Embase, BVS-Bireme, Cochrane and Web and Science databases was conducted, using specific descriptors and their synonyms according to the Medical Subject Headings (MeSH) and Embase Subject Headings (Emtree): "Laryngostenosis", "Laryngotracheal Stenosis", "Subglottic Stenosis", "Respiratory Function Tests", "Spirometry", "Oscillometry". The detailed search strategy with the terms used for this study can be found in Appendix 1.

The database was searched in January 2020 considering publications from 2000 to 2020 in English, Spanish or Portuguese.

Study Selection

This systematic review followed the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), and was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) database under registration number CRD42020187999.⁸

After the search, the references for each database were exported to EndNote X8 software (<https://endnote.com/>) and then transferred to the Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org/>). The purpose of these programs was to register all duplicate articles found in the scientific literature, promote greater reliability in the selection of articles and proceed to the eligibility stage.

The entire search process was carried out by two independent evaluators, according to the criteria established previously by the authors and differences of opinions were settled by a third evaluator. In the first step, after searching the databases, the duplicates were removed; subsequently, titles and abstracts were selected; finally, full manuscripts of the selected articles were read. The reference lists of the selected studies were also screened manually. Manual searches were performed on the references of the studies selected for the final review process.

The exclusion and inclusion criteria for the selection of full articles are described in Table 1.

Data extraction

Two independent evaluators performed the extraction and analysis of the selected data from the articles, according to PRISMA recommendations.⁸ The following data were collected: authorship, publication year, nationality, study design, population, sample size, sex, age range, clinical questionnaires and types of PFT. In addition, the objectives, PFT results, patients' symptoms and conclusions were summarized.

Assessment of Methodological Quality for Included Studies

A methodological evaluation of the selected articles was carried out according to the Quality Assessment Tool for Observational and Cross-sectional Cohorts, developed by the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI).⁹ This instrument measures 14 different criteria, classifying the articles in good, regular or bad.⁹ Considering the classification of articles, a previously published scoring system was used: studies with a score higher than 11 were considered “good”, studies with scores from six to nine were considered “regular” and those with scores less than six were considered “poor”.^{10,11}

RESULTS

Search and selection of studies

A total of 596 titles were identified in the databases; of which 221 were duplicated articles. Of the remaining 375, 122 were removed after evaluation of the titles only. The remaining 253 abstracts were reviewed according to pre-established inclusion and exclusion criteria (Table 1) and 224 were excluded. Finally, 29 articles were eligible for full reading and twelve of these were selected (Figure 1). No articles were found in the manual search of the references of the selected studies.

Characteristics of the studies

Characteristics of the selected studies are described in Table 2. Of the 12 selected studies, six were American,^{12–17} five European^{7,18–21} and one Asian.²² The publications were dated from 2008 to 2020.^{7,12–22}

Regarding the study designs, six were prospective cohorts,^{16–21} five were retrospective cohort,^{12–15,22} and one was an observational study.⁷

Only one article was carried out in the pediatric population with an average age of 11 years.²¹ Five studies evaluated only one gender.^{13–17} The age range of the subjects evaluated was from four to 88 years and the sample sizes ranged from 13 to 156 patients. Six of the 12 studies did not use any clinical scale to assess complaints (Table 2).

Pulmonary function tests and details of the information

Spirometry, Bruce treadmill test and impulse oscillometry (IOS), were the PFT described in the included studies. In all studies the diagnosis of LTS was established by airway endoscopy and classified according to the Myer-Cotton scale.⁴

All articles reported spirometry and flow-volume curve alterations that characterize LTS, however, choice of parameters used to demonstrate the presence of upper airway obstruction varied greatly.^{7,12–22}

The most frequently described parameters with significant correlations with upper airway obstruction were the Peak Expiratory Flow (PEF) and the Expiratory Disproportion Index (EDI). The PEF was reduced in patients with LTS and after interventional procedures a significant improvement was shown with values tending to normal.^{7,12–22}

In two studies, sensitivity and specificity of PEF was assessed in airway obstruction, Carpenter et al.,¹⁶ found a sensitivity of 84% and specificity of 82%, whereas Tie et al.,¹⁷ described 70% and 77%, respectively.^{16,17} The sensitivity and specificity of EDI was reported in three studies and showed high values too.^{7,16,17}

Only five of 12 studies investigated symptoms and clinical condition of patients, through validated questionnaires and their relation to PFT results.^{15,17–19,21} The questionnaires used were: Medical Research Council dyspnea scale (DMRC)¹⁹, Child Health Questionnaire (CHQ)²¹, Dyspnea Index (DI)¹⁷, European QOL-Five Dimensions (EQ-5D), Rand 36 (RAND) Quality of Life Questionnaire, Clinical Questionnaire Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD – CCQ) and Airway, Dyspnea, Voice, and Swallowing (ADVS) Summary Assessment¹⁵.

Complaints such as difficulty breathing, recent coughing spells, restriction of personal life due to vocal symptoms, dyspnea while performing routine and moderate physical activity were associated with lower values of PEF, higher EDI values and worse PFT results.^{15,23} Pre-treatment DMRC scores and the change in the DMRC scores after treatment were found to be strongly correlated with degree of stenosis, in addition, there were significant correlations

between preoperative PEF and FEV1 and dyspnea scores in the preoperative DMRC.¹⁸ More severe obstructions before treatment demonstrated higher DMRC scores and an important reduction in the postoperative score. Excessive dyspnea was the most common symptom of laryngotracheal stenosis and, for many patients, it was the main cause of disability.¹⁸

Details of the studies including correlation between PFT, symptoms and degree of stenosis, are described in Table 3.

Methodological quality assessment

Scores of the Quality Assessment Tool for the Observational Cohort ranged from 8 to 13 points. Some of the evaluated criteria were not applicable, such as exposures in different amounts (dose-response) and blindness of the researchers. In addition, some items were not reported, such as the participation rate of eligible people, justification for sample size or the loss of follow-up after the study started. (Appendix 2). Even so eight studies, were classified as "good", four were "regular" and none were considered "bad".

DISCUSSION

The aim of this systematic review was to analyzed PFT parameters of patients with LTS and particularly those associated with the severity of symptoms and obstruction. Spirometry was the most frequently reported test and EDI and PEF were the parameters that showed significant correlation with diagnosis and follow-up in patients with LTS. It was noticed that PFT are mostly used to compare pre and post-operative status. Clinical evaluation was reported in very few studies using various questionnaires but all of them correlated to PFT parameters. On spirometry, flow-volume curves are the graphic expression of airflow under different volumes. Spirometry have been widely used in PFT since 1969 and are helpful in detecting upper airway obstruction (UAO).²⁴ Patients with UAO have flattened inspiratory and expiratory flow-volume curves but there is a lack of quantitative values to determine definite diagnosis and follow-up in this group of patients.^{24,25}

Other PFT used were Bruce's treadmill test and IOS. Bruce's treadmill test is commonly used to objectively evaluate exercise tolerance and electrocardiographic response to exercise.²⁶ IOS is used to evaluate obstruction of peripheral airway in children and adults with CPOD and asthma.²⁷⁻²⁹ There are currently very few studies regarding its use to detect UAO.

To this day, these are complementary tools in the evaluation of pulmonary and airway function alongside clinical and endoscopic evaluation in patients with LTS.

Spirometric parameters

The Expiratory Disproportion Index (EDI) is the ratio of forced expiratory volume in 1 second (FEV1) measured in litres to PEF measured in litres per second multiplied by 100 ($FEV1/PEF \times 100$).⁷ It was used for the first time in 1972, showing that there is a disproportionate reduction in PEF compared to FEV1.³⁰

This disproportion is due to an increase of the tracheobronchial tree resistance in the presence of stenosis that leads to PEF reduction.³⁰ On the other hand, FEV1 is less affected by the presence of laryngotracheal stenosis as it is predominantly determined by the properties of the small intrathoracic airways.^{7,30} Nourai et al.,⁷ suggests that patients with EDI values higher than 50 should undergo complementary spirometry with evaluation of the flow volume curve, and, if necessary, bronchoscopy to confirm the diagnosis.⁷

PEF was reduced in patients with LTS and after interventional procedures a significant improvement was shown with values tending to normal.^{7,12-22} Both parameters showed sensitivity and specificity above 70% in detecting LTS showing that these are acceptable parameters both valid and representative in this population.^{7,16,17}

Other parameters were also evaluated: Peak Inspiratory Flow (PFI), FEV1, Forced Vital Capacity (FVC) and Forced Inspiratory Volume in the first second (VIF1). The values found were lower than normal and the studies that compared the pre and postoperative status, demonstrated an increase in the values after therapeutic procedures.^(35,36,40–42,44)^{12,13,18,19,21,22}

Spirometric parameters and degree of stenosis

Only two studies were able to significantly correlate the degree of stenosis and the parameter used was EDI.^{7,16} The most severe degrees of stenosis were associated with higher EDI values. One of these studies was the largest sample size found in the review based on the database from a pulmonary function laboratory, with 9,513 adult patients, of which 156 had stenosis⁷. The authors found that the most severe degrees of stenosis were associated with higher EDI values⁷ Other three articles investigating a relation between EDI values and grade of stenosis did not find any correlation between EDI values and grade of stenosis.^{17,21,22}

Pullens et al.,²¹ found worse pulmonary function parameters in patients who presented extension of the stenosis to the glottic region.²¹ We believe that the reduced sample sizes of the studies may explain the lack of significant correlation with degree of stenosis. This is a rare condition and stratification in 3 groups of stenosis, reduces the chance of significant correlations. In the future development of protocols conducted through multicenter studies regarding SGS might help to define the relation between grade of stenosis and PFT parameters.

Other pulmonary function testes

In the only study using IOS, tracheal stenotic lesions were characterized by a reduction in percentage of predicted reactance at 5 Hz (X5%).²⁰ There was no correlation between others parameters and the percentage of the luminal stricture. There was moderate to high correlation between spirometry parameters and IOS parameters mainly impedance and resistance (Z5% and R5) with FEV1, FVC and PEF.²⁰

The Bruce treadmill test was correlated with Health-Related Quality of Life (HRQoL) using the Child Health Questionnaire (CHQ), better general perceptions of health and physical functioning were correlated with better values PFT and endurance the Bruce treadmill test.²¹

No articles were found using other PFTs such as the bronchial provocation test, plethysmography, capnography and lung clearance.

Despite multiple recent studies with impulse oscillometry^{28,31}, only one study was selected.²⁰ It is worth mentioning that these studies show promising results of this exam in patients with upper airway obstructions and should probably be better evaluated in the future.^(6,26, 27, 28,31)

Symptoms and clinical condition

Significant correlations were found in studies that evaluated quality of life and symptoms.^{15,17–19,21} Complaints such as difficulty breathing, recent coughing spells, restriction of personal life due to vocal symptoms, dyspnea while performing routine and moderate physical activity were associated with lower values of PEF, higher EDI values and worse PFT results.^{15,18}

In 2008, the first study was published to validate an instrument to assess dyspnea in adult patients with SGS, using a questionnaire previously developed for lower airway diseases.¹⁸ The Medical Research Council dyspnea scale (DMRC) was used. This is a five-point

psychophysical instrument developed to assist in the diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). This study confirms that the DMRC scale can be used as an outcome instrument for assessing exertional dyspnoea which is associated with adult Laryngotracheal stenosis.¹⁸

Subsequently, the same group published another study to quantify changes in the flow volume curve regarding the presence, treatment and recurrence of laryngotracheal stenosis and to determine the values of minimal clinically important difference (MCID).¹⁹ Strong correlations were observed between the degrees of changes in parameters of the flow volume curve after restoration of the subglottic lumen and the degree of change in the DMRC.¹⁹ The strongest correlations were observed between DMRC and changes in the ratio between Area Under the Flow-Volume Loop (AUC) and FVC and the difference between the pre and postoperative values of PEF and PFI.¹⁹

Another questionnaire used for clinical evaluation was the Dyspnea Index (DI). It is a validated questionnaire with 10 items that subjectively measures the severity of dyspnea in patients with upper airway stenosis³² with responses on a 5-point scale there was a significant difference between the pre- and postoperative scores, but there was no strong correlation with PFT measures.¹⁷ Although DI improves significantly with SGS treatment it is not sensitive or specific enough to be used as the only measure for decision making.¹⁷ Degree of the stenosis also did not show strong correlations with DI.¹⁷

The only study with a pediatric population in this review assessed Health-Related Quality of Life (HRQoL) using the Child Health Questionnaire (CHQ) in two versions: the CHQ-PF50 (for patients between 4 to 17 years of age) and CHQ-CF87 (patients 10 years of age or over).²¹ In a group of 65 children with SGS undergoing surgical treatment and a seven year follow-up PFT scores and the Bruce treadmill test of patients from four to 17 years of age were correlated with the physical domains of the HRQoL. No correlation was found with psychosocial scores. In older children, better general perceptions of health and physical functioning were correlated with PFT and the Bruce treadmill test.²¹

In another study, four questionnaires were applied to assess quality of life, and showed a correlation with peak expiratory flow (PEF).¹⁵ The questionnaires used were: European QOL-Five Dimensions (EQ-5D), used for measuring health-related quality of life; Rand 36 (RAND) Quality of Life Questionnaire, which assesses eight health concepts (including physical functioning, function limitations caused by physical health problems, limitations caused by

emotional problems, social functioning, emotional well-being, energy / fatigue, pain and general health perceptions); Clinical Questionnaire Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD - CCQ), a tool used to assess physical and emotional limitations in patients with COPD; and Airway, Dyspnea, Voice, and Swallowing (ADVS) Summary Assessment.¹⁵

These validated questionnaires assess the current level of symptoms and include physical, functional and emotional components.¹⁵ Univariate analysis demonstrated that each of the four QOL instruments correlated significantly and independently with the PEF. Only assessment of pain in the RAND questionnaire was not significant with some issues having a closer correlation to the PEF such as level of shortness of breath, difficulty catching breath, frequency of cough, vocal social restriction, limited physical activities and quality of general health.¹⁵

Limitations

Conclusions based on the current review may be limited due to the relatively small sample sizes in each study and the actual number of studies. Also, there may be a bias when considering the actual underlying pathology causing stenosis since most of the subjects in the studies were females with idiopathic subglottic stenosis. Only six studies presented patients with other more common causes of stenosis such as post-intubation. This is a rare disease and therefore most of the studies were observational and retrospective and this maybe another limitation of this review. Despite this, included studies were of good quality to answer the research question. Another limitation is that we only included studies in English, Spanish, or Portuguese language in this review; therefore, it is possible that relevant studies in other languages were excluded. Future multicenter studies with larger sample sizes may be able to demonstrate stronger and more consistent correlations between spirometry measurements, clinical questionnaires and grade of stenosis.

CONCLUSION

Spirometry is a useful test in the evaluation of patients with LTS and has also proved to be a good indicator of post-surgery results, with PEF and EDI being the most important parameters. A correlation between EDI and grade of LTS has been inconsistently reported.

The use of validated questionnaires regarding symptomatology may help objectify symptoms in postoperative follow-up and is related to PFT parameters.

REFERENCES

1. Monnier P. Pediatric Airway Surgery [Internet]. Monnier P, editor. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-13535-4>
2. Redondo-Sedano J, Antón-Pacheco JL, Valverde RM, Díaz ML, Paredes CL, Guardia LM, et al. Laryngeal stenosis in children: Types, grades and treatment strategies. *J Pediatr Surg*. 2019;54(9):1933–7.
3. Rosow DE, Barbarite E. Review of adult laryngotracheal stenosis: Pathogenesis, management, and outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(6):489–93.
4. Myer CM, O’connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103(4):319–23.
5. Komarow HD, Young M, Nelson C, Metcalfe DD. Vocal cord dysfunction as demonstrated by impulse oscillometry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(4):387–93.
6. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, Liu X, Stoller JK. Detection of upper airway obstruction with spirometry results and the flow-volume loop: A comparison of quantitative and visual inspection criteria. *Respir Care*. 2009;54(4):474–9.
7. Nouraei SAR, Nouraei SM, Patel A, Murphy K, Giussani DA, Koury EF, et al. Diagnosis of laryngotracheal stenosis from routine pulmonary physiology using the expiratory disproportion index. *Laryngoscope*. 2013;123(12):3099–104.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG P, Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264–9.
9. National Heart, Lung and BI. Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Bethesda, MD Natl Institutes Heal Dep Heal Hum Serv. 2014;
10. Muniz-Pardos B, Gomez-Bruton A, Matute-Llorente A, Gonzalez-Aguero A, Gomez-Cabello A, Gonzalo-Skok O, et al. Swim-Specific Resistance Training: A Systematic Review. *J strength Cond Res*. 2019;33(10):2875–81.

11. Pablo Méndez-Bustos, Raffaella Calati, Francisca Rubio-Ramírez, Emilie Olié, Philippe Courtet JL-C. Effectiveness of Psychotherapy on Suicidal Risk: A Systematic Review of Observational Studies. *Front Psychol.* 2019;2019;10:27.
12. Soldatova L, Hrelec C, Matrka L. Can PFTS Differentiate PVFMD from Subglottic Stenosis? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125(12):959–64.
13. Kraft SM, Sykes K, Palmer A, Schindler J. Using Pulmonary Function Data to Assess Outcomes in the Endoscopic Management of Subglottic Stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(2):137–42.
14. Franco RA, Husain I, Reder L, Paddle P. Awake serial intralesional steroid injections without surgery as a novel targeted treatment for idiopathic subglottic stenosis. *Laryngoscope.* 2018;128(3):610–7.
15. Naunheim MR, Paddle PM, Husain I, Wangchalabovorn P, Rosario D, Franco RA. Quality-of-life metrics correlate with disease severity in idiopathic subglottic stenosis. *Laryngoscope.* 2018;128(6):1398–402.
16. Carpenter DJ, Ferrante S, Bakos SR, Clary MS, Gelbard AH, Daniero JJ. Utility of routine spirometry measures for surveillance of idiopathic subglottic stenosis. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2019;145(1):21–6.
17. Tie K, Buckmire RA, Shah RN. The role of spirometry and dyspnea index in the management of subglottic stenosis. *Laryngoscope.* 2019;1–7.
18. Nouraei SAR, Nouraei SM, Randhawa PS, Butler CR, Magill JC, Howard DJ, et al. Sensitivity and responsiveness of the medical research council dyspnoea scale to the presence and treatment of adult laryngotracheal stenosis. *Clin Otolaryngol.* 2008;33(6):575–80.
19. Nouraei SM, Franco RA, Dowdall JR, Nouraei SAR, Mills H, Virk JS, et al. Physiology-based minimum clinically important difference thresholds in adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope.* 2014;124(10):2313–20.
20. Linhas R, Lima F, Coutinho D, Almeida J, Neves S, Oliveira A, et al. Role of the impulse oscillometry in the evaluation of tracheal stenosis. *Pulmonology [Internet].* 2018;24(4):224–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2017.12.006>
21. Pullens B, Pijnenburg MW, Hoeve HJ, Baatenburg De Jong RJ, Buysse CMP, Timmerman MK, et al. Long-term functional airway assessment after open airway surgery for laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope.* 2016;126(2):472–7.

22. Abdullah A, Alrabiah A, Habib SS, Aljathlany Y, Aljasser A, Bukhari M, et al. The Value of Spirometry in Subglottic Stenosis. *Ear, Nose Throat J*. 2019;98(2):98–101.
23. Nouraei SAR, Giussani DA, Howard DJ, Sandhu GS, Ferguson C, Patel A. Physiological comparison of spontaneous and positive-pressure ventilation in laryngotracheal stenosis. *Br J Anaesth* [Internet]. 2008;101(3):419–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen171>
24. Miller RD HR. Obstructing lesions of the larynx and trachea: clinical and physiologic characteristics. *Mayo Clin Proc*. 1969;44(3):145–61.
25. Liliana Bárbara Perestrelo de Andrade e Raposo, António Bugalho MJMG. Contribuição da curva de fluxo-volume na detecção de obstrução da via aérea central. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):447–54.
26. Gumming GR, Everatt D, Hastman L. Bruce treadmill test in children: Normal values in a clinic population. *Am J Cardiol*. 1978;41(1):69–75.
27. De Assumpção MS, Gonçalves RM, Martins R, Bobbio TG, Schivinski CIS. Reference equations for impulse oscillometry system parameters in healthy Brazilian children and adolescents. *Respir Care*. 2016;61(8):1090–9.
28. Handa H, Huang J, Murgu SD, Mineshita M, Kurimoto N, Colt HG, et al. Assessment of central airway obstruction using impulse oscillometry before and after interventional bronchoscopy. *Respir Care*. 2014;59(2):231–40.
29. Verbanck S, De Keukeleire T, Schuermans D, Meysman M, Vincken W, Thompson B. Detecting upper airway obstruction in patients with tracheal stenosis. *J Appl Physiol*. 2010;109(1):47–52.
30. Empey DW. Assessment of upper airways obstruction. *Br Med J*. 1972;3(5825):503–5.
31. Komarow HD, Skinner J, Young M, Gaskins D, Nelson C, Gergen PJ, et al. A study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: analysis of lung parameters, order effect, and utility compared with spirometry. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(1):18–26.
32. Gartner-Schmidt JL, Shembel AC, Zullo TG, Rosen CA. Development and validation of the Dyspnea Index (DI): A severity index for upper airway-related dyspnea. *J Voice* [Internet]. 2014;28(6):775–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.12.017>.

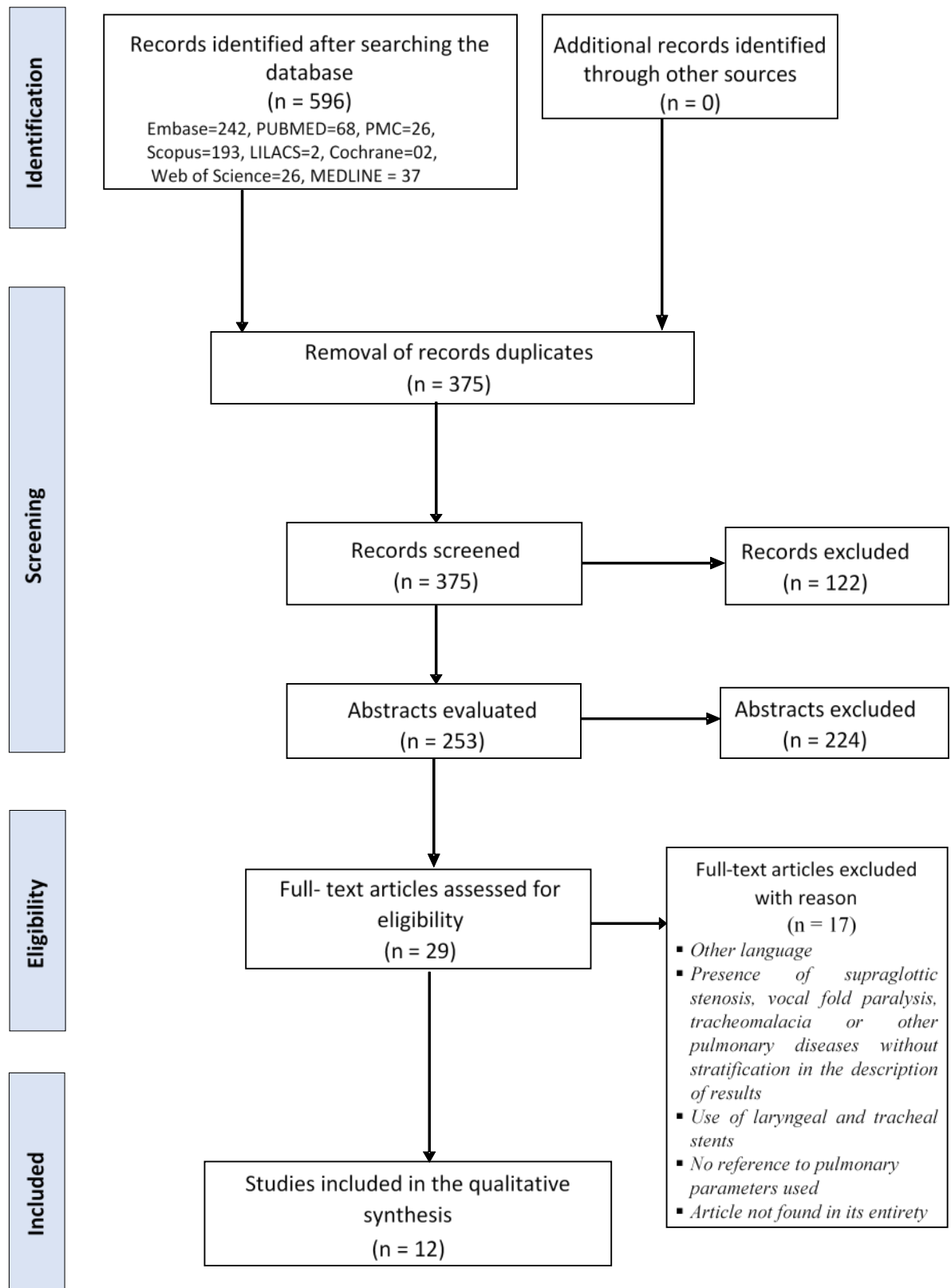


Figure 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses diagram of the number of studies from literature search to included.

TABLE 1- Description of inclusion and exclusion criteria

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Studies that used spirometry and/or Impulse oscilometry to evaluate patients with subglottic stenosis	Language other than English, Spanish, or Portuguese
Detailed description of the parameters used	Studies that have not been published in full text format, abstracts, commentaries, editorials, meetings or presentations, proceedings from symposiums, seminars, round table discussions, debates, post scripts, letters to the editors, patents, cases series, case reports, reviews and systematic reviews, dissertations or theses, book chapters, and qualitative studies
Any age group or gender	Subjects with of supraglottic stenosis or pathology, vocal fold paralysis or tracheomalacia
	Other pulmonary diseases without stratification in the description of results
	Use of laryngeal and tracheal stents
	No reference to pulmonary parameters used and scores

TABLE 2 Description of the characteristics and demographic data of the studies

Author, year	Study Design	Instruments/ Parameters	Clinical Evaluation	Population/ Age (years)	N(sample) / gender
Nourai et al, 2008	Prospective observational	Spirometry/ PEF and FEV1	MRC dyspnoea scale	Adult /44	40 / 24 F
Nourai et al, 2013	Observational retrospective	Spirometry/ PEF, EDI and FEV1	ND	Adult/ 58.7	156/ 94 F
Nourai et al, 2014	Prospective observational	Spirometry / AUC _{Expiratory} , AUC _{Inspiratory} , AUC _{Total} , FVC, PEFR and PIFR	Medical Research Council	Adult/46	65/ 44 F
Kraft et al, 2015	Retrospective cohort	Spirometry/ PEF, EDI, PIF and FIF50%	ND	Adult/ 45.3	25 / 25 F
Pullens et al, 2016	Prospective cohort	Spirometry, Bruce Treadmill Test/ FVC, VCmax, FEV1, MEF25, PEF , FIV1 and FIV1/VCmax	Validated Child Health Questionnaire	Children/ 11	65 / 35 F
Soldatova et al, 2016	Retrospective Cohort	Spirometry/ PEFR, EDI, FEV1, FVC, FEF25-75%, FEF50, FIF50, FEFmax and FEV1/FVC	ND	Adult/ 53	49 / 38 F
Franco et al, 2018	Retrospective cohort	Spirometry/ PEF/PIF	ND	Adult/ ND	13/ 13 F
Linhas et al, 2008	Prospective cohort	Spirometry and IOS/ PEF, EDI, FEF50, FVC, FEV1,FVC, FIF50, FEF50/FIF50, Z5, R5, R20, X5, R5-20Hz and Rf	ND	Adult/ 63	21/ 10 F
Naunheim et al, 2018	Retrospective Cohort	Spirometry / PIF, PEF	EQ-5D; RAND 36; CCQ; ADVS Summary	Adult /58	32/ 32 F
Carpenter et al, 2019	Prospective cohort	Spirometry/ PEF, EDI and TPF	ND	Adult / 51.5	42/ 42 F
Abdullah et al, 2019	Retrospective cohort	Spirometry / PFE, EDI, VEF1, VEF1 / PFE, FEF25, FEF50 and FEF75	ND	Adult/ ND	19 / ND
Tie et al, 2019	Prospective cohort	Spirometry / PEFR, EDI, PIFR and FEV1/FVC	Dyspnea Index (DI)	Adult /51.6	37 / 37 F

Abbreviations: F= female; FEV1= Forced expiratory volume in 1 second; FVC= forced vital capacity; FEF25-75%= forced expiratory flow at 25% to 75% of FVC; FEF50= forced expiratory flow at 50%; FIF50= forced inspiratory flow at 50%; PEFR= peak expiratory flow rate; PIFR= peak inspiratory flow rate; FEF_{max}= maximal forced expiratory flow; EDI= Expiratory Disproportion Index; FEF25, FEF50, and FEF75= forced expiratory flow from 25%, 50%, and 75% of vital capacity, respectively; MMEF= maximum mid-expiratory flow; PEF= peak expiratory flow; TPF= total peak flow; MEF25= maximal expiratory flow at 25% of vital capacity; VC_{max}= maximum vital capacity; AUC_{Expiratory}= area under the expiratory portion of the flow-volume loop; AUC_{Inspiratory}= area under the inspiratory portion of the flow-volume loop; AUC_{Total}= area under the flow-volume loop; ADVS 5: Airway, dyspnea, voice, and swallowing; CCQ 5 Clinical COPD [Chronic Obstructive Pulmonary Disease] Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life–Five Dimensions; RAND-36: RAND 36-Item Health Survey; SGS= Subglottic stenosis; PVFMD= Paradoxical Vocal Fold Movement Disorder; LTS= Laryngotracheal stenosis; Z5=Impedance at 5 Hz; R5=Resistance at 5 Hz; R20=Resistance at 20 Hz; X5=Reactance at 5 Hz; Rf= Resonance frequency; R5-20Hz=Difference between the resistance at 5 Hz and the resistance at 20 Hz; ND= not described.

TABLE 3: Correlation between PFT, symptoms and degree of stenosis

Author, year	Population	PFT	Symptoms and clinical condition	Degree of stenosis
Nourai et al, 2008	Adult with LTS pre and post treatment	Correlations between preoperative PEF, FEV1 and MRC dyspnoea scores (P<.001)	MRC scores strongly correlated with pre-treatment stenosis severity	MRC is highly sensitive to the presence of varying degrees of LTS
Nourai et al, 2013	Healthy subjects and nonstenosis pulmonary VS Adult with LTS	EDI>50 differentiating between stenosis and nonstenosis cases: Sensitivity = 95.9% and Specificity = 94.2%	-	Correlation between anatomic stenosis severity and EDI
Nourai et al, 2014	Adult with LTS pre and post treatment	Strong correlations between treatment-related changes in total peak flow and the ratio of area under the flow-volume loop to forced vital capacity	Treatment-related changes in the MRC grade (DMRC) (r=20.76 and r=20.82, respectively).	-
Kraft et al, 2015	Adult patients with Idiopathic subglottic stenosis (iSGS)	Improvement after intervention: PEF; PIF and FEV1/PEF	-	-
Pullens et al, 2016	Children pre and post treatment	Deficits in pulmonary function and exercise tolerance related to lower scores of quality of life	CHQ positive correlations with PFT and exercise tolerance	Glottic involvement was highly associated with poor FIV1/VCmax
Soldatova et al, 2016	Patients with Paradoxical Vocal Fold Movement Disorder (PVFMD) Vs patients with Subglottic Stenosis (SGS)	PEFR= 40.88 ± 19.84 and EDI= 68 ± 22 were different between patients with SGS and those with PVFMD (P<0.02).	-	-
Franco et al, 2018	Adult patients with iSGS treated of different methods	PEF% improve post treatment (P=.007, OR P=.002)	-	-
Linhas et al, 2008	Adults with LTS	Tracheal stenotic lesions were characterized by a reduction in X5% and positively correlated with FEV1/PEF	-	Correlation between EDI and a marginally significant correlation between FEV1
Naunheim et al, 2018	Adult patients with iSGS	PEF% mean of 82.6 (SD= 19.2)	Overall scores from the four QOL instruments were correlated with PEF%	-
Carpenter et al, 2019	Adult patients with iSGS pre and post treatment	PEF Sensitivity = 84.4%, Specificity= 82.0%; EDI Sensitivity = 80.6% Specificity = 80.4%; TPF Sensitivity = 86.4%, Specificity = 78.0%	-	Significant differences in mean EDI, PEF, and TPF values among patients with different Cotton-Myer grades
Abdullah et al, 2019	Adult patients with LTS pre and post treatment	Improvement in all spirometric parameters postdilatation	-	Any correlation between the severity of stenosis and spirometric values.
Tie et al, 2019	Adult patients with LTS pre and post treatment	For predicting need for surgery: PIFR Sensitivity = 85% Specificity= 83%; EDI Sensitivity = 80% Specificity = 62% PIFR, PEFR, EDI significantly improve after treatment	DIs significantly improve after treatment for SGS. No strong correlations exist between spirometry measures and DI	No strong correlations exist between DI and physical SGS parameters

Abbreviations: MRC= Medical Research Council; EDI= Expiratory Disproportion Index; LTS= laryngotracheal stenosis; MCID= Minimum Clinically Important Difference; TPF= Total Peak Flow ; PFT= Pulmonary Function Tests; iSGS= Idiopathic Subglottic Stenosis; PVFMD= Paradoxical Vocal Fold Movement Disorder; SGS= Subglottic Stenosis; SILSI= Intralesional Steroid Injection; QOL= Quality Of Life; DI= Dyspnea Index; PEF= peak expiratory flow; FEV1= Forced expiratory volume in 1 second; EDI= Expiratory Disproportion Index; AUC_{Total}= area under the flow-volume loop; VC_{max}= maximum vital capacity; TPF= total peak flow; PIF= peak inspiratory flow; FIF50= forced inspiratory flow at 50%; FEV1= forced inspiratory volume in 1 second.

5.2 Artigo 2

Nayara S. O. Lacerda, Máira S. de Assumpção, Thiago Luís Infanger Serrano, Andressa Oliveira Peixoto, Carla Cristina Souza Gomez, José D. Ribeiro, Rebecca Maunsell.

Título: Avaliação dos parâmetros da espirometria e oscilometria de impulso de crianças com estenose laringotraqueal

Artigo será encaminhado para publicação.

Título: Avaliação dos parâmetros da espirometria e oscilometria de impulso de crianças com estenose laringotraqueal

Título curto: Avaliação da função pulmonar em crianças com estenose laringotraqueal

Nayara S. O. Lacerda^a, Maíra S. de Assumpção^b, Thiago Luís Infanger Serrano^c, Andressa Oliveira Peixoto^d, Carla Cristina Souza Gomez^e, José D. Ribeiro^f, Rebecca Maunsell^g.

Afiliações:

- a. Pós-Graduação em Saúde da Criança e adolescente, UNICAMP. Campinas, SP, Brazil.
- b. Departamento de Fisioterapia . Centro Universitário Sudoeste Paulista UniFSP. Itapetininga, São Paulo, Brasil.
- c. Departamento de Otorrinolaringologia e Cabeça e Pescoço, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, São Paulo, Brasil.
- d. Departamento de Pediatria, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, Brasil.
- e. Centro de Investigação em Pediatria, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil.
- f. Departamento de Pediatria, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, Brazil.
- g. Departamento de Otorrinolaringologia e Cabeça e Pescoço, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, Brazil.

E-mail:

[NSOL] nsolacerda@gmail.com

[MAS] mairaassumpcao@yahoo.com.br

[TIS] thiagoserrano@uol.com.br

[CCG] carlacg.gomez@gmail.com

[AP] andressa_op@hotmail.com

[JDR] jdirceuribeiro@gmail.com

[RM] rebecca.maunsell@gmail.com

Instituição:

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, São Paulo, Brasil

Autor correspondente:

[NSOL] nsolacerda@gmail.com. Pós-Graduação em Saúde da Criança e adolescente, Universidade Estadual de Campinas. Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, São Paulo, Brasil, CEP: 13083-887. Telefone: +55 19 35217523.

Conflitos de interesse: Não há.

Financiamento: Não houve financiamento para publicação deste artigo.

Palavras do texto: 3.476

Palavras do resumo: 300

Palavras do abstract: 281

Número de figuras: 3

Número de tabelas: 5

Resumo

Objetivo: Identificar as alterações dos parâmetros dos testes de função pulmonar (TFP) (espirometria e oscilometria de impulso – IOS) em crianças e adolescentes com estenose laringotraqueal e verificar associação entre esses parâmetros e sintomatologia clínica. **Método:** Estudo observacional e transversal de crianças e adolescentes com diagnóstico de estenose laringotraqueal que foram submetidas a avaliação da função pulmonar por meio dos TFP (espirometria e IOS). Coletaram-se dados sobre sintomatologia clínica, avaliação antropométrica e aplicação de questionários clínicos: Questionário Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC); *Medical Research Council Dyspnoea Scale* (MRCDS) e questionário estruturado pelos pesquisadores. **Resultados:** Fizeram parte do estudo 21 indivíduos, sendo nove do sexo feminino, com média de idade dos participantes de 8,43 anos. Sete indivíduos apresentaram alteração no MRCDS, os mesmos que relataram mais queixas pelo questionário clínico. Apesar de apenas um terço dos pacientes apresentarem queixas clínicas, todos apresentaram parâmetros espirométricos de VEF₁, PFE e FEF_{25-75%} abaixo do valor previsto (<80%), com diferença significativa quando comparados a valores esperados por uma amostra de indivíduos sem doença. Na espirometria foi verificado que os participantes apresentaram índice de desproporção expiratório (EDI) com valores acima de 50, indicando alterações relacionadas a estenose de via aérea superior. Em relação aos parâmetros do IOS, sete indivíduos mostraram alterações em pelo menos um dos parâmetros (>150%), sendo mais frequente na impedância respiratória (Z5) e frequência de ressonância (Fres). Os indivíduos com alterações no MRCDS, apresentaram também valores elevados dos parâmetros de IOS e maiores valores do EDI, no entanto, não houve diferença significativa entre as médias do EDI (63,59 vs 82,62; p=0,228). **Conclusão:** Encontraram-se alterações que indicam déficits no TFP de crianças e adolescentes com estenose laríngea, sendo o PFE e EDI parâmetros indicativos de obstrução de via aérea superior, detectadas pela espirometria. Os questionários clínicos não se correlacionaram com os TFP.

Palavras-chave: Estenose subglótica; Espirometria; Laringostenose; Testes de Função Pulmonar e Oscilometria.

Abstract

Objective: To identify changes in the parameters of pulmonary function tests (PFT) (spirometry and impulse oscillometry - IOS) in children and adolescents with laryngotracheal stenosis and to verify the association between these parameters and clinical symptoms.

Method: Observational, cross-sectional study of children and adolescents diagnosed with laryngotracheal stenosis who underwent pulmonary function assessment using PFT (spirometry and IOS). Data were collected on clinical symptoms, anthropometric assessment and application of clinical questionnaires: International Questionnaire on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC); Medical Research Council Dyspnoea Scale (MRCDS) and structured questionnaire proposed for the purpose of this study. **Results:** 21 children were part of the study, nine of whom were female, with an average age of the participants of 8.43 years. Seven patients had altered scores in the MRCDS, the same ones that reported more complaints through the clinical questionnaire. Despite only one third of the patients having relevant clinical complaints all of them had FEV1, PEF and FEF25-75% below the predicted value (<80%), with a significant difference when compared to values expected by a sample of children without disease. Expiratory disproportion index (EDI) values above 50, indicating changes related to upper airway stenosis were found in all patients. Seven patients had at least one alteration of IOS parameter (> 150%). and the most frequent were respiratory impedance (Z5) and resonance frequency (Fres). Patients with altered MRCDS, also had higher values of IOS parameters and EDI, however, there was no difference between EDI averages (63.59 vs 82.62; $p = 0.228$). **Conclusion:** Children and adolescents with laryngeal stenosis had detectable deficits on PFT with PEF and EDI being parameters indicative of upper airway obstruction, detected by spirometry. Clinical questionnaires did not correlate with PFT.

Keywords: Subglottic stenosis; Spirometry; Laryngostenosis; Pulmonary Function Tests and Oscillometry.

INTRODUÇÃO

A estenose laringotraqueal (ELT) é um estreitamento no diâmetro da laringe e porção cranial da traqueia adjacente podendo acometer uma ou várias regiões anatômicas da laringe. As ELTs em crianças, são doenças de baixa prevalência. Com o advento da UTI neonatal e pediátrica e o avanço do suporte intensivo, nota-se um aumento crescente pois a principal causa das estenoses adquiridas é a intubação oro/nasotraqueal.¹

O diagnóstico dessa condição é realizado pela laringoscopia/traqueoscopia, estabelecendo-se um diagnóstico morfológico. Os achados endoscópicos são considerados os principais indicadores para definição da estratégia terapêutica com base no grau de obstrução. No caso de obstruções classificadas como leves a moderadas (< 50% ou de 50% a 70%) a sintomatologia obstrutiva pode ser limítrofe dificultando a tomada de decisão pela necessidade de um procedimento cirúrgico.

Desde os anos 70, TFP e, em particular, espirometria têm sido utilizados para avaliar as condições das vias aéreas superiores e inferiores.⁶⁻¹³ Mais recentemente, a utilização dos testes de função pulmonar (TFP) têm se destacado por evidenciar métricas objetivas de obstruções altas e se correlacionar com a sintomatologia.²⁻⁵ Em crianças, poucos estudos utilizaram TFP na avaliação pré operatória ou no seguimento após cirurgia.^{14,15} Os dois principais parâmetros espirométricos com correlações significativas para a obstrução alta são o Pico de Fluxo Expiratório (PFE) e o *Expiratory Disproportion Index* (EDI), demonstrado pela razão entre o Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁) e o PFE multiplicado por 100 $[(VEF_1/PFE) \times 100]$.⁵

Mais recentemente ainda, o sistema de oscilometria de impulso (IOS) vem sendo empregado como ferramenta de avaliação da função pulmonar (FP), especialmente em crianças menores de seis anos de idade, pois é considerado uma ferramenta que exige uma colaboração mínima dos indivíduos.^{2,16-20} Estudos em crianças, já mostraram que o IOS é um teste não invasivo e que pode ser facilmente empregado no diagnóstico e tratamento de doenças das vias aéreas.^{17,19}

O estudo funcional das vias aéreas em crianças e adolescentes com ELT poderia potencialmente auxiliar no entendimento da dinâmica da via aérea com obstrução alta além de fornecer melhores bases para as indicações de tratamentos cirúrgicos adicionais. Este estudo teve como objetivo identificar as alterações dos parâmetros dos TFP (espirometria e IOS) em

crianças e adolescentes com ELT e verificar a associação destes parâmetros com a sintomatologia.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Realizou-se um estudo prospectivo, observacional, analítico, de corte transversal com crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idades entre quatro e 14 anos, que estavam em acompanhamento no ambulatório de otorrinolaringologia da FCM/Unicamp no período entre 2015 e 2019. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade sob o parecer CAAE: 43725115.9.0000.5404. Os pacientes assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido e seus cuidadores assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participação no estudo.

Foram incluídos pacientes com estenose laringotraqueal sem traqueotomia, com capacidade de realização de pelo menos um TFP (espirometria ou IOS) e que os acompanhantes preencheram por completo os questionários clínicos.

Foram excluídos pacientes com traqueotomia, com incapacidade para realizar os TFP, com resultados de exames inconsistentes nos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade por falta de compreensão em alguma das etapas das avaliações. Pacientes com outras alterações em vias aéreas e processos inflamatórios agudos da laringe a traqueia não foram incluídos no estudo.

Instrumentos e Procedimentos

A avaliação endoscópica das vias aéreas foi realizada em todos os pacientes, sendo as gravações dos exames reavaliadas por dois profissionais. O grau de estenose subglótica foi mensurado seguindo o sistema Myer-Cotton, com uso de tubos orotraqueais²¹ através da endoscopia de via aérea sob anestesia. Os pacientes foram submetidos também a avaliações com nasofibroscopia flexível acordados para avaliação de distúrbios de mobilidade das pregas vocais e consequente estenose no nível glótico. O intervalo máximo de tempo decorridos entre as avaliações endoscópicas e os exames funcionais de espirometria e IOS foi de seis meses.

Todos os participantes passaram por avaliações antropométricas, nas quais foram obtidos os valores de peso (em quilogramas/kg) por meio de uma balança digital previamente calibrada, com o paciente em posição ortostática, sem calçados e trajando roupas leves. Verificou-se a altura (em centímetros/cm) por meio do estadiômetro fixo e se adotou a posição ortostática, coluna ereta, com os pés descalços e paralelos, tornozelos unidos, braços estendidos

ao longo do corpo e cabeça alinhada com olhar fixo para o horizonte. Após a obtenção dos dados de estatura e peso, calculou-se o índice de massa corporal (IMC) de cada criança por meio da fórmula: $\text{peso (kg)}/\text{altura}^2(\text{m})$.

Para avaliação de comorbidades, antecedentes, repercussão clínica da estenose e diagnóstico da asma foram utilizados três questionários: questionário Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC), *Medical Research Council Dyspnoea Scale* (MRCDS) e questionário sobre sintomatologia, antecedentes pessoais e uso de medicações, estruturado pelos pesquisadores para esta pesquisa.

Para a avaliação da presença de asma foi aplicado o módulo 1 do questionário ISAAC, desenvolvido com o objetivo de aprimorar as pesquisas em asma, rinite e eczema em crianças e adolescentes, validado para língua portuguesa.²² Este questionário é considerado um instrumento para obtenção de dados confiáveis e reprodutíveis, capaz de demonstrar a prevalência da asma. A asma foi identificada quando se relataram respostas positivas para as questões: 2 e 6 respectivamente, a saber: “Nos últimos 12 meses, seu filho (a) teve sibilos (chiado no peito)?”; “Alguma vez na vida seu filho (a) teve asma?”.²²(51) Foram consideradas também notas de corte propostas para cada faixa etária. Para a avaliação do diagnóstico de asma, considerou-se: crianças de seis a nove anos e adolescentes de dez a 14 anos, com pontuação maior ou igual que cinco e seis, respectivamente.²³

A avaliação da gravidade dos sintomas e limitação funcional foi realizada por meio do questionário *Medical Research Council Dyspnoea Scale* (MRCDS), o qual classifica a dispneia em 5 categorias (0-5) conforme o grau de esforço do paciente. O MRCDS já foi utilizado em pacientes adultos com ELT e mostrou-se sensível à presença dessa condição.²⁴

Além desses questionários, aplicou-se também um questionário estruturado com perguntas sobre sintomas atuais, antecedentes pessoais, uso de medicações, necessidade de assistência médica em situações de piora da dispneia. Todos os questionários foram aplicados por uma mesma pesquisadora e respondido juntamente com os responsáveis.

A avaliação da FP foi realizada pela espirometria e IOS, respeitando-se as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS)/ *European Respiratory Society* (ERS).^{25,26}

A espirometria foi realizada por meio dos equipamentos espirômetro modelo CPFS/D (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA, software BREEZE PF Versão 3.8 B para *Windows* 95/98/NT) e módulo espirometria do Master Screen IOS (Erich Jaeger, Germany®). Os indivíduos realizaram a manobra expiratória forçada, sendo os parâmetros considerados:

capacidade vital forçada (CVF), VEF₁, fluxo expiratório forçado entre 25% a 75% de CVF (FEF_{25-75%}), Volume Expiratório Forçado em 0,5 segundos (VEF_{0,5}), PFE (L/min), relação VEF₁/VEF_{0,5}; VEF₁/CVF; VEF₁/CVF; VEF₁/CVF e o EDI, que é calculado através da razão do VEF₁ pelo PFE $\times 100$ [(VEF₁/PFE) $\times 100$]. Para crianças de quatro a 12 anos foram considerados os valores de referência para crianças brasileiras²⁷ e para aqueles acima de 12 anos de acordo com Polgar e Promadhat²⁸. Foram considerados valores normais aqueles com VEF₁ e CVF $\geq 80\%$, e VEF₁/CVF $\geq 0,8$.²⁹

Os valores de oscilometria foram obtidos com o oscilômetro Master Screen IOS (Erich Jaeger, Germany®), de acordo com as recomendações da ATS (Beydon; Oosteven).^{30,31} Realizou-se a calibração do sistema com uma seringa de três litros, antes de cada período de coleta, com o fornecimento de dados de condições ambientais (temperatura e umidade relativa do ar) por meio do termo higrômetro digital Incoterm7663®. Consideraram-se condições de umidade entre 40% a 50%. Não foram realizadas mensurações da FP, se a temperatura ambiente fosse inferior a 17°C e superior a 40°C.³² Os indivíduos foram instruídos a permanecerem na posição sentada e a realizarem respirações tranquilas, a volume corrente, de forma espontânea, com tempo de aquisição de 30 segundos. As manobras foram inaceitáveis, se houvesse ruídos e artefatos (tosse, interrupções ou traçados não lineares).³³ Contabilizaram-se três provas válidas, sendo selecionado o melhor valor entre elas, não diferindo 10% entre cada uma.

Avaliaram-se os seguintes parâmetros: impedância respiratória a 5 Hz (Z5), resistência em 5 Hz (R5), resistência a 20 Hz (R20), reatância a 5 Hz (X5), frequência de ressonância (Fres), área de reatância (Ax) e suas respectivas porcentagens em relação ao previsto, de acordo com as equações de referência para crianças e adolescentes brasileiros³⁴, consideram-se também parâmetros de resistência central (Rescentral) e resistência periférica (R5-R20). A alteração nos parâmetros oscilométricos é indicada por valores acima de 150% do previsto.³⁵

Naqueles pacientes que realizaram os dois TFP, a oscilometria foi realizada antes da espirometria para evitar interferências ou efeitos adversos da manobra expiratória forçada.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o *software* estatístico SPSS® versão 23.0, e de acordo com o teste de normalidade de Shapiro Wilk. Os dados foram apresentados por estatísticas descritivas expressas em média e desvio-padrão para distribuição normal e mediana, mínimo e máximo para distribuição não-normal. Para a comparação dos parâmetros espirométricos e oscilométricos pré e pós o uso de broncodilatador utilizou-se o teste T de Student ou Teste de

Wilcoxon. Realizaram-se correlações entre os parâmetros espirométricos e oscilométricos com escores dos questionários clínicos e EDI por meio de testes de correlação (Spearman e Pearson). Para comparação entre os parâmetros espirométricos dos pacientes com e sem obstrução de VA, foi realizado o Teste de Mann Whitney. Foram considerados para o grupo sem obstrução os valores previstos para essa amostra. Adotou-se o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Fizeram parte do estudo 21 indivíduos, sendo nove (42%) do sexo feminino, a média de idade dos participantes foi de 8,43 anos e mediana de 8,0. Das 21 crianças, sete (33%) apresentaram alteração no MRCDS e 14 (66%) eram assintomáticas. O questionário estruturado pelos autores foi compatível com o MRCDS, ou seja, os pacientes que mais apresentaram sintomas e queixas clínicas obtiveram maiores pontuações no MRCDS. A distribuição dos TFP aplicados aos participantes está ilustrada na figura 1 e os dados referentes a caracterização da amostra estão expressos na tabela 1.

Resultados das provas de função pulmonar

Na tabela 2, encontram-se os valores absolutos dos parâmetros espirométricos em litros e em porcentagem. Observa-se que os parâmetros VEF₁, PFE e FEF_{25-75%}, e relação VEF₁/CVF apresentam alteração (<80% do previsto), quando comparado ao que é esperado para crianças e adolescentes hígidos.²⁹

Avaliando as curvas de fluxo volume dos pacientes, foi visto amputação dos picos de fluxos, com achatamento semelhante das alças expiratória e inspiratória, considerado um padrão característico de obstrução das vias aéreas superiores.³⁶ (Figura 2)

Foram realizadas análises comparativas para verificar o comportamento dos parâmetros espirométricos pré e pós o uso de broncodilatador (BD), não sendo encontradas diferenças significativas. A análise pré e pós o uso de BD também foi feita para os indivíduos que realizaram o exame com o IOS (n=9). A tabela 3, mostra os parâmetros oscilométricos com diferenças significativas em R20 (p=0,034) e Fres (p=0,038) após o uso do BD, indicando uma diminuição significativa na resistência de via aérea central e obstrução.

Comparação dos parâmetros com uma população controle

Ao comparar-se a média e o desvio padrão do VEF₁, PFE e EDI dos participantes com uma população equivalente sem comprometimento da via aérea (VA), nota-se diferença

significativa nos parâmetros de EDI e PFE, demonstrando que esses parâmetros foram capazes de distinguir os dois grupos, conforme a tabela 4.

Relação entre provas de função pulmonar e sintomatologia/clínica

A figura 3 representa graficamente as medidas de EDI e PFE em relação a questionário MRCDS (sem e com alteração). Os indivíduos que apresentaram maiores pontuações no MRCDS mostraram também valores mais elevados no EDI, no entanto, não houve diferença significativa entre as médias do EDI (63,59 vs 82,62; $p=0,228$).

Não foram encontradas associações entre o MRCDS com os parâmetros de espirometria (VEF1 e PFE) ($p=0,647$ e $p=0,061$), assim como com os parâmetros oscilométricos (Z5 e Fres) ($p=0,417$ e $p=0,278$) respectivamente.

Na tabela 5 pode-se observar a análise descritiva dos indivíduos que realizaram ambos os exames de função pulmonar (espirometria e IOS), e parâmetros clínicos. Em relação aos parâmetros oscilométricos, pode-se observar que, sete indivíduos apresentaram alterações ($>150\%$ previsto), em pelo menos um dos parâmetros. Sendo que, os indivíduos com alterações no MRCDS apresentaram sempre valores alterados dos parâmetros de IOS (indivíduos 2,5 e 7). No entanto, houve indivíduos com MRCDS sem alterações e com parâmetros de IOS alterados (indivíduos 3,4,6 e 9). No indivíduo 2 podemos notar valores consideravelmente maiores, assim como, maior valor de EDI.

DISCUSSÃO

No melhor do nosso entendimento, este é o primeiro estudo a descrever achados espirométricos e de IOS em uma população pediátrica com ELT e verificar associação entre esses parâmetros com a sintomatologia. Como descrito, foi possível observar alterações na FP avaliada por esses dois testes. Em contrapartida, os questionários clínicos não se correlacionaram-se com os TFP.

No seguimento da população pediátrica com ELT leve ou moderada, a maior dificuldade é determinar o momento apropriado da abordagem cirúrgica pois a avaliação clínica é subjetiva. Poucos estudos com população pediátrica utilizaram ferramentas funcionais para avaliação da repercussão da ELT que é essencialmente determinada pela avaliação anatômica estrutural através da endoscopia de via aérea. Esta, no entanto, pode revelar graus limítrofes de estenose com difícil correlação clínica. Testes funcionais não invasivos como a espirometria e IOS, além

da aplicação de questionários clínicos específicos, poderiam acrescentar informações essenciais para a definição de procedimentos terapêuticos adicionais.

Para a realização do TFP é necessário cooperação e compreensão do paciente para executar as manobras adequadamente, por isso a realização em população pediátrica com ELT é mais rara.³⁷⁻⁴⁰ Ferramentas que exigem uma colaboração mínima dos indivíduos, como o IOS, vêm alcançando destaque na avaliação da FP e poderiam ser usados nestes pacientes.^{16,34}

Na literatura, Rinne et al³⁷ foram os primeiros a realizarem o seguimento de 13 crianças por um período de 12 anos após procedimento de correção de ELT. Destes, quatro pacientes não conseguiram fazer TFP por déficit cognitivo. Em todas as espirometrias, os achados foram compatíveis com obstrução extratorácica fixa, com PFE reduzido. Apesar dos valores patológicos nos resultados da espirometria, a maioria dos pacientes não apresentavam restrição em suas atividades diárias.³⁷

Massie et al³⁹ também avaliaram crianças tratadas para ELT, encontrando nos casos de estenose residual a redução do FIF50%, do FEF50% e a da relação entre ambos. Froehlich et al³⁸ acompanharam cinco crianças tratadas para ELT por oito anos, todas tinham estenoses residuais grau I, esperavam que fossem assintomáticos, no entanto, queixavam-se de dispneia aos esforços, resultado semelhante à Massie et al³⁹. Linna et al⁴⁰, publicaram uma série de 14 pacientes com ELT, com queixas de tosse crônica, dispneia e respiração ruidosa que na espirometria apresentavam uma relação entre o VEF₁ e PFE anormalmente alta na maioria dos pacientes.⁴⁰

Compatível com esses achados, encontramos em todos os pacientes com ELT, valores de VEF₁, PFE e FEF 25-75% e VEF₁/CVF com resultados abaixo do esperado para crianças hígdas e um valor de EDI alto, apesar de apenas um terço das crianças serem sintomáticas. Já é estabelecido que pacientes com obstrução de via aérea alta apresentam um aumento da resistência total da árvore traqueobrônquica levando a redução do PFE. Por outro lado, o VEF₁ é menos afetado pela presença de ELT, pois é predominantemente determinado pelas propriedades das vias aéreas intratorácicas.^{5,11} Com base nessa constatação o EDI foi utilizado pela primeira vez em 1972, sendo demonstrado que existe uma redução desproporcional do PFE em relação ao VEF₁ tornando o EDI como parâmetro indicativo para estenose de via aérea superior.^{11,36}

Quando comparamos nossa amostra com uma população semelhante sem ELT, verificamos uma diferença significativa no EDI, mostrando que tal parâmetro pode ser útil no

diagnóstico da população pediátrica para ELT, compatível com o que já foi publicado em população adulta.^{5,11,24,41,42}

Encontramos alterações nos valores do IOS em 77% dos indivíduos, destes, pelo menos em um dos parâmetros houve uma alteração $> 150\%$ do valor previsto, sendo o Z5% e Fres os parâmetros mais alterados, contudo, não encontramos correlação significativa com o questionário clínico.

A Z5 representa a força total necessária para se propagar uma onda de pressão através do sistema pulmonar, compreende os componentes de resistência e reatância respiratória. Sua importância está em sua representatividade da carga mecânica total do sistema respiratório. Assim, numerosas informações fisiológicas podem ser inferidas, uma vez que representa empiricamente o funcionamento do pulmão.^{43,44} Pode representar diferentes situações patológicas, que cursem na redução do recuo elástico do tecido pulmonar, levando a obstruções de vias aéreas e representados por um aumento na parte real da impedância, assim como um aumento da Fres, também relacionado à uma redução do raio das vias aéreas.⁴⁵ Pode variar de acordo com a região onde a pressão é mensurada, por exemplo, na orofaringe, laringe, traqueia, vias aéreas proximais ou distais, ou parede torácica.² Na série de casos de Linhas et al²⁰, por exemplo, os autores encontraram como resultados uma forte correlação negativa entre Fres e Z5, com o diâmetro da estenose.²⁰

O aumento da Fres representa a frequência em que o tecido pulmonar se move da distensão passiva para a estiramento ativo, em resposta à força do sinal de onda de pressão, quando observamos o deslocamento desse ponto, ou seja, o aumento de seus valores, temos a identificação da presença de distúrbios obstrutivos, havendo, portanto, um possível comprometimento das vias aéreas.⁴⁶

Aqueles pacientes com alterações no MRCDS, apresentaram valores mais elevados dos parâmetros de IOS. No estudo realizado por Handa *et al.*⁴⁷, eles avaliaram as correlações entre medições do IOS, sintomas e grau de estenose, antes e depois da broncoscopia intervencionista. Após intervenção cirúrgica todas as medições do IOS melhoraram, especialmente R5 e X20, as alterações na pontuação no questionário clínico MRC foram correlacionadas com R5, R5-20Hz e X5.⁴⁷

Na avaliação pré e pós broncodilatador, numericamente todos os parâmetros do IOS melhoraram, mostrando que o BD pode ajudar nesses casos. Já na espirometria não houve alteração, mostrando que o IOS foi mais sensível nessa variação e que o broncodilatador reduz

a resistência da via aérea, principalmente resistência central, representada pelo R20. O IOS portanto pode ser um exame mais sensível para achados de obstrução em via aérea central.

Em nosso estudo não encontramos correlação entre os parâmetros da espirometria com IOS, talvez o pequeno tamanho da amostra possa justificar isto. Estudos prévios com maior casuística mostraram que o IOS é útil na avaliação funcional de pacientes com obstrução de via aérea alta.^{26,27,48} Linhas et al,²⁰ encontraram uma correlação inversa entre os valores de Z5% e VEF₁, CVF e PFE, bem como entre R5% e VEF₁, CVF e PFE. Verbank et al,⁴⁸ encontraram correlação entre R e VEF₁/VEF_{0,5}.^{20,48} O IOS surge como um teste alternativo potencialmente para pacientes com suspeita de estenose traqueal que não são capazes de realizarem a espirometria.

O único estudo que utilizou um questionário validado para avaliação da sintomatologia em crianças com ELT foi de Pullens et al, 2016,¹⁴ com o Child Health Questionnaires (CHQ), que é um questionário de qualidade de vida respondido pelos pais, e inclui perguntas sobre estado físico geral, saúde mental, bem-estar, dor e interações. Os autores descreveram um resultado final com metade dos pacientes inicialmente selecionados, as perdas foram decorrentes da dificuldade em cumprir as avaliações seriadas e os exames adequadamente, espirometria e teste em esteira. VEF₁, PFE e FIF₁ foram os parâmetros mais alterados. O CHQ revelou correlações positivas significativas com os resultados da FP e tolerância ao exercício.

O nosso questionário estruturado mostrou resultados semelhantes ao MRCDS, os pacientes com maiores pontuações no MRCDS apresentavam mais queixas clínicas. Encontramos EDI com valores mais altos nos pacientes com maior sintomatologia, mas não obtivemos significância estatística, isso se repetiu com parâmetros oscilométricos que estiveram mais elevados nos pacientes mais sintomáticos. Acreditamos que o tamanho reduzido da amostra não possibilitou encontrar significância estatística.

Vale destacar que o individuo 2, de maior EDI possui a maior pontuação no MRCDS e com todos os parâmetros elevados. É necessário maiores investigações, pois pode haver uma correlação importante entre os valores do questionário, EDI e parâmetros oscilométricos.

Uma possibilidade para uso dos questionários é a aplicação no seguimento clínico, junto com os TFP. Os dois instrumentos poderiam ser utilizados para comparar com o padrão do próprio paciente, mostrando dados objetivos de melhora ou piora, já que os questionários clínicos ainda não mostraram uma boa sensibilidade.

Limitações

Uma limitação do atual estudo é o tamanho da amostra. Trata-se, no entanto, de uma situação clínica rara e em decorrência da própria doença e da idade dos sujeitos há naturalmente dificuldades técnicas que devem ser vencidas para a realização de exames que permitam uma avaliação adequada. No futuro, estudos expandidos para populações maiores onde se possa realizar tanto o TFP quanto o IOS poderão evidenciar achados mais robustos e definir a contribuição destes exames para as decisões clínicas particularmente ao longo do tempo no mesmo paciente.

CONCLUSÃO

Encontramos déficits na FP das crianças e adolescentes com ELT. Na espirometria, PFE e EDI foram os parâmetros mais alterados. O IOS apresentou alterações na maioria dos indivíduos, principalmente do Z5% e Fres. Não houve correlações entre sintomatologia e os exames pulmonares. Nesta população não houve correlação entre os parâmetros da espirometria com IOS.

REFERÊNCIAS

1. Redondo-Sedano J, Antón-Pacheco JL, Valverde RM, Díaz ML, Paredes CL, Guardia LM, et al. Laryngeal stenosis in children: Types, grades and treatment strategies. *J Pediatr Surg*. 2019;54(9):1933–7.
2. de Oliveira Jorge PP, de Lima JHP, Chong e Silva DC, Medeiros D, Solé D, Wandalsen GF. Impulse oscillometry in the assessment of children's lung function. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2019;47(3):295–302. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.03.003>
3. Komarow HD, Young M, Nelson C, Metcalfe DD. Vocal cord dysfunction as demonstrated by impulse oscillometry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(4):387–93.
4. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, Liu X, Stoller JK. Detection of upper airway obstruction with spirometry results and the flow-volume loop: A comparison of quantitative and visual inspection criteria. *Respir Care*. 2009;54(4):474–9.
5. Nouraei SAR, Nouraei SM, Patel A, Murphy K, Giussani DA, Koury EF, et al. Diagnosis of laryngotracheal stenosis from routine pulmonary physiology using the expiratory

disproportion index. *Laryngoscope*. 2013;123(12):3099–104.

6. J.P. L, J.P. M, F.K. K, K.H. R. Subglottic pathology misdiagnosed as asthma [Internet]. Vol. 32, *Journal of Otolaryngology*. 2003. p. 203–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L37064178>
7. Sterner JB, Morris MJ, Sill JM, Hayes JA. Inspiratory flow-volume curve evaluation for detecting upper airway disease. *Respir Care*. 2009;54(4):461–6.
8. Gartner-Schmidt JL, Shembel AC, Zullo TG, Rosen CA. Development and validation of the Dyspnea Index (DI): A severity index for upper airway-related dyspnea. *J Voice* [Internet]. 2014;28(6):775–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.12.017>
9. Rosow DE, Barbarite E. Review of adult laryngotracheal stenosis: Pathogenesis, management, and outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(6):489–93.
10. Miller RD HR. Obstructing lesions of the larynx and trachea: clinical and physiologic characteristics. *Mayo Clin Proc*. 1969;44(3):145–61.
11. Empey DW. Assessment of upper airways obstruction. *Br Med J*. 1972;3(5825):503–5.
12. Miller RD HR. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108(3):475–81.
13. Yernault JC, Englert M, Sergysels R DCA. Upper airway stenosis: a physiologic study. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108(4):996–1000.
14. Pullens B, Dulfer K, Buysse CMP, Hoeve LJ, Timmerman MK, Joosten KFM. Long-term quality of life in children after open airway surgery for laryngotracheal stenosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2016;84:88–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.02.008>
15. Pullens B, Pijnenburg MW, Hoeve HJ, Baatenburg De Jong RJ, Buysse CMP, Timmerman MK, et al. Long-term functional airway assessment after open airway surgery for laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2016;126(2):472–7.
16. Assumpção MS d., Ribeiro JD, Wamosy RMG, Figueiredo FCXS d., Parazzi PLF, Schivinski CIS. Impulse oscillometry and obesity in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(4):419–24.
17. Komarow HD, Skinner J, Young M, Gaskins D, Nelson C, Gergen PJ, et al. A Study of the Use of Impulse Oscillometry in the Evaluation of Children With Asthma: Analysis of Lung Parameters, Order Effect, and Utility Compared With Spirometry. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(1):18–26.
18. Assumpção MS. Avaliação da função pulmonar em crianças e adolescentes pelo sistema

de oscilometria de impulso em três situações distintas : obesidade, exposição ao tabagismo passivo e teste de caminhada de seis minutos [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2017.

19. Hirsh D, Komarow, Ian A, Myles AU and DDM. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2011;106(3):191–199. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
20. Linhas R, Lima F, Coutinho D, Almeida J, Neves S, Oliveira A, et al. Role of the impulse oscillometry in the evaluation of tracheal stenosis. *Pulmonology* [Internet]. 2018;24(4):224–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2017.12.006>
21. Myer CM, O’connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103(4):319–23.
22. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483–91.
23. Behl RK, Kashyap S SM. Prevalence of bronchial asthma in schoolchildren of 6-13 years of age in Shimla city. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2010;52(3):145–8.
24. Nouraei SM, Franco RA, Dowdall JR, Nouraei SAR, Mills H, Virk JS, et al. Physiology-based minimum clinically important difference thresholds in adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2014;124(10):2313–20.
25. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates R et al. ATS/ERS: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
26. Brian L. Graham , Irene Steenbruggen , Martin R. Miller , Igor Z. Barjaktarevic , Brendan G. Cooper , Graham L. Hall , Teal S. Hallstrand , David A. Kaminsky , Kevin McCarthy , Meredith C. McCormack , Cristine E. Oropez , Margaret Rosenfeld , Sanja Stanoj and BRT. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Off Am Thorac Soc Eur Respir Soc Tech Statement *American J Respir Crit Care Med*. 200(8).
27. Jones Marcus Herbert, Vidal Paula Cristina Vasconcellos, Lanza Fernanda Cordoba, Silva Danielle Corrêa França de Melo Franco, Pitrez Paulo Márcio OAPB de F et al . Valores de referência de espirometria para crianças brasileiras. *J bras pneumol*. 2020;46(3):: e20190138.
28. Polgar G P V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: Saunders; 1971. 273p p.
29. Polgar GJ WT. The functional development of the respiratory system. *Am Rev Respir Dis*.

1979;120:625–95.

30. Beydon N, Lombardi E, Allen J, Arets H, Aurora P BH, Al. E. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1304–45.
31. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026–41.
32. Manual Jaeger Impulse Oscillometry. Measurement Program IOS basic.1e. Master Screen IOS, Erich Jaeger, Germany®. cap.15, p.1-28. Versão 5.2, 2010.
33. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen J, Arets HG, Aurora P et al. An official American Thoracic Society /European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304–45.
34. De Assumpção MS, Gonçalves RM, Martins R, Bobbio TG, Schivinski CIS. Reference equations for impulse oscillometry system parameters in healthy Brazilian children and adolescents. *Respir Care*. 2016;61(8):1090–9.
35. Koundinya Desiraju AA. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016;33(4):410–416.
36. Carlos Alberto de Castro Pereira. Espirometria. *J Pneumol*. 2002;28(3).
37. Rinne J, Grahne B, Sovijärvi ARA. Long-term results after surgical treatment of laryngeal stenosis in small children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1985;10(3):213–20.
38. Froehlich P, Canterino I, So S, Morgon A. Long-term airway considerations after treatment of severe pediatric laryngotracheal stenosis in five children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995;33(1):43–51.
39. Massie J R, Colin F. Robertson and RGB. Long-term outcome of surgically treated acquired subglottic stenosis in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(2):125–30.
40. Linna O, Hyrynkangas K, Lanning P NP. Central airways stenosis in school-aged children: differential diagnosis from asthma. *Acta Paediatr*. 2002;91(4):399–402.
41. Tie K, Buckmire RA, Shah RN. The Role of Spirometry and Dyspnea Index in the Management of Subglottic Stenosis. *Laryngoscope*. 2019;1–7.
42. Carpenter DJ, Ferrante S, Bakos SR, Clary MS, Gelbard AH, Daniero JJ. Utility of Routine Spirometry Measures for Surveillance of Idiopathic Subglottic Stenosis. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2019;145(1):21–6.
43. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A MD. Impulse oscillometry in the evaluation of

- diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(3):191-9. 16.
44. Smith HJ, Reinhold P GM. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Mon.* 2005;31:72-105.
45. JHT. B. *Lung Mechanics: an inverse modeling approach.* Cambridge Univ Press New York, 2009.
46. Bickel S, Popler J, Lesnick B EN. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest.* 2014;146(3):841–7.
47. Handa H, Huang J, Murgu SD, Mineshita M, Kurimoto N, Colt HG, et al. Assessment of central airway obstruction using impulse oscillometry before and after interventional bronchoscopy. *Respir Care.* 2014;59(2):231–40.
48. Verbanck S, De Keukeleire T, Schuermans D, Meysman M, Vincken W, Thompson B. Detecting upper airway obstruction in patients with tracheal stenosis. *J Appl Physiol.* 2010;109(1):47–52.

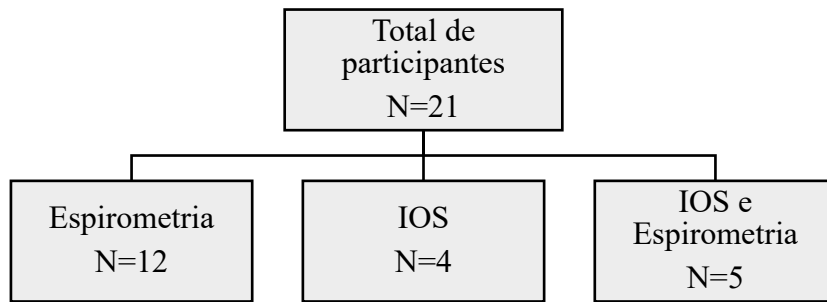


Figura 1 – Fluxograma de distribuição dos TFP realizados entre os participantes do estudo

Legenda: N= Amostra; IOS: Sistema de oscilometria de impulso

Tabela 1 – Características antropométricas e clínicas dos indivíduos avaliados (N=21)

Variáveis antropométricas	Indivíduos (n=21)
Sexo (F/M)	9/12
Idade, anos (média ± DP)	8,43 ± 2,87
Peso (kg) (média ± DP)	31,85 ± 13,01
Altura (cm) (média ± DP)	132,23 ± 16,63
ISAAC (alterado)	4
MRCDS	
Sem alteração	14
Com alteração	7

Legenda: F: feminino; M: masculino; DP: desvio padrão; cm: centímetros; kg: quilogramas; MRCDS: Questionário Medical Research Council Dyspnoea Scale.

Tabela 2 – Resultados dos parâmetros espirométricos em litros e porcentagem (N=17) e relação entre os parâmetros.

Parâmetros espirométricos	Litros (média ± DP)	% previsto (média ± DP)
VEF₁	1,50 ± 0,68	75,82 ± 15,92
CVF	1.86 ± 0,80	85,76 ± 14,89
PEF	2.17 ± 0,08	54,41 ± 14,20
FEF_{25-75%}	1,40 ± 0,56	56,53 ± 16,08
Relações entre os parâmetros	Média ± DP	
VEF ₁ / CVF	0,79 ± 0,09	
VEF ₁ / VEF _{0,5}	1,59 ± 0,22	
FEV ₁ / PEF	0,67 ± 0,16	
VEF _{0,5}	0,91 ± 0,34	
EDI	70,31 ± 23,66	

Legenda: VEF₁, Volume Expiratório Forçado no 1º Segundo; CVF, Capacidade Vital Forçada; PFE, Pico de Fluxo Expiratório; FEF, Fluxo Expiratório Forçado; FEF25-75, Fluxo Expiratório Forçado a 25-75% da capacidade vital; VEF_{0,5}, Volume Expiratório Forçado em 0,5 segundos; EDI, Expiratory Disproportion Index.

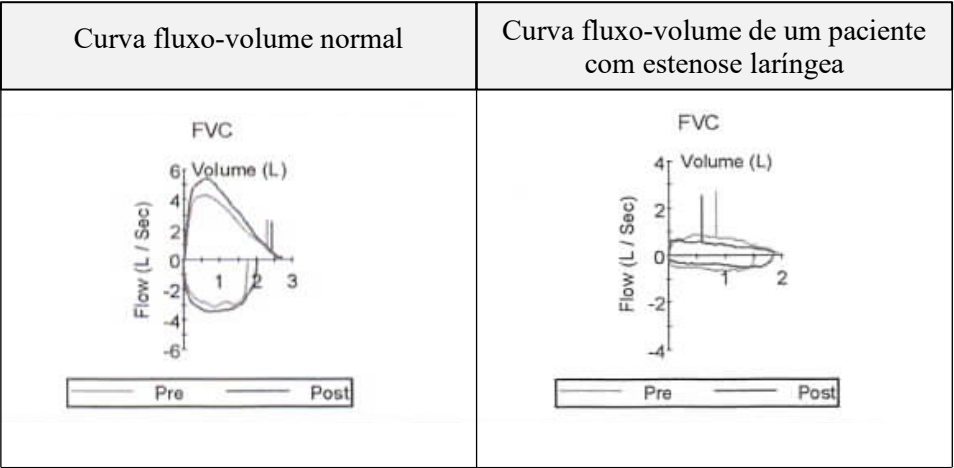


Figura 2 – Diferenças entre curvas de fluxo-volume entre paciente normal (a esquerda) e um dos sujeitos do estudo (a direita).

Legenda: FVC, Capacidade Vital Forçada; Pre, pré broncodilatador; Post, Pós broncodilatador. Fonte: Acervo pessoal.

Tabela 3 – Parâmetros IOS pré e pós broncodilatador (N=9).

Parâmetros IOS	Pré BD média ± DP média (mín – máx)	Pós BD média ± DP média (mín – máx)	p-valor
Z5 (kPa/L/s)	1,11 ± 0,43 1,10 (0,73 – 2,40)	1,04 ± 0,43 1,03 (0,57 – 2,09)	0,122
Z5%	225,20 ± 139,16 167,67 (112 – 547)	210,96 ± 144,10 156,60 (112,80 – 546,30)	0,069
R5 (kPa/L/s)	1,02 ± 0,34 0,95 (0,71 – 1,85)	0,97 ± 0,36 0,98 (0,56 – 1,84)	0,284
R5%	139,58 ± 42,40 130,88 (87 – 219)	133,36 ± 48,68 127,50 (87,30 – 217,90)	0,347
R20 (kPa/L/s)	0,59 ± 0,08 0,60 (0,49 – 0,71)	0,56 ± 0,05 0,54 (0,50 – 0,68)	0,034*
R20%	106,90 ± 20,48 108,23 (75,30 – 138,20)	100,55 ± 17,50 98,90 (72,70 – 133)	0,075
X5 (kPa/L/s)	-0,40 ± 0,29 - 0,36 ([-1,07] – [-0,12])	-0,41 ± 0,30 -0,33 ([-0,99] – [-0,11])	0,362
X5%	183,04 ± 129,48 144,00 (44,10 – 422,10)	149,94 ± 133,90 118,40 (26,30 – 390,60)	0,051
Fres (Hz)	31,57 ± 8,71 30,70 (18,30 – 48,44)	27,27 ± 7,38 27,94 (11,52 – 39,66)	0,038*
Fres %	165,98 ± 60,23 150,49 (100,90 – 290,50)	130,09 ± 60,95 134,70 (14,16 – 216,70)	0,066
Ax (kPa/L)	4,97 ± 3,08 4,85 (0,84 – 11,77)	4,24 ± 3,24 3,82 (0,32 – 11,43)	0,066
Ax %	430,92 ± 261,14 424,00 (72,90 – 879,10)	359,55 ± 270,39 284,20 (27,80 – 924,60)	0,086
Rcentral	0,36 ± 0,07 0,38 (0,18 – 0,45)	0,34 ± 0,08 0,38 (0,18 – 0,41)	0,526
Rperiférica (R5-R20)	0,84 ± 0,47 0,85 (0,35 – 1,95)	0,78 ± 0,49 0,75 (0,35 – 1,95)	0,144

Legenda= DP: desvio-padrão; BD: broncodilatador; Z5: impedância respiratória a 5Hz; Z5%: impedância respiratória a 5Hz porcentagem em relação ao previsto; R5: resistência a 5Hz; R5%: resistência à 5Hz porcentagem em relação ao previsto; R20: resistência à 20 Hz; R20%: resistência a 20 Hz porcentagem em relação ao previsto; X5: reatância respiratória a 5 Hz; X5%: reatância respiratória a 5Hz porcentagem em relação ao previsto; Ax: área de reatância; Ax%: área de reatância porcentagem em relação ao previsto; R5-20 Hz: resistência periférica; Fres: frequência de ressonância; Fres%: frequência de ressonância porcentagem em relação ao previsto; p-valor: *Teste de Wilcoxon; Significância estatística.

Tabela 4 - Comparação entre os parâmetros espirométricos (VEF₁, PEF) e EDI de pacientes com obstrução da VA em comparação aos valores previstos (sem obstrução da VA).

Parâmetros	Sem obstrução da VA (valores de normalidade)	Com obstrução da VA (n=17)	p-valor
VEF₁	1,93 ± 0,63	1,50 ± 0,68	0,052
PEF	4,08 ± 1,46	2,17 ± 0,80	0,000*
EDI	47,99 ± 5,96	70,31 ± 23,66	0,000*

Legenda= EDI, Expiratory Disproportion Index; VA, vias aéreas; p-valor, Teste de Mann Whitney; Significância estatística.

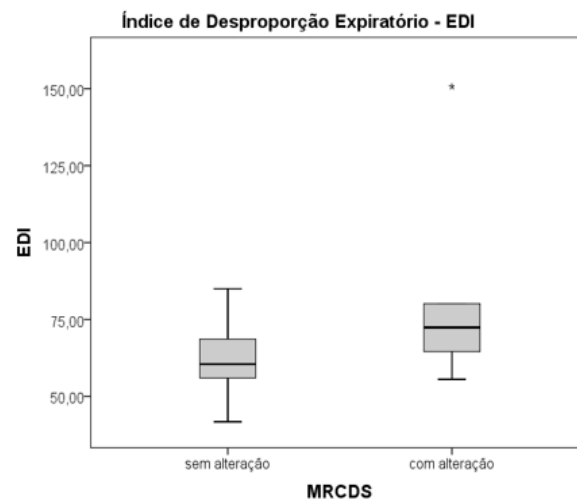


Figura 3 – Gráfico comparativo do EDI com o MRCDS ($p=0,228$)

Legenda: EDI: Índice de desproporção espirométricos; Fonte: autor

Tabela 5. Descrição dos parâmetros oscilométricos, EDI e MRCDS dos participantes que realizaram IOS e espirometria (n=5) e somente IOS (n=4).

Indivíduo	Parâmetros oscilométricos					EDI	MRCDS
	Z5%	R5%	R20%	X5%	Fres		
1	142,70	103,30	98,60	137,30	131,60	69,57	Sem alteração
2	546,30	185,20	129,80	352,00	224,70	150,67	Com alteração
3	199,30	142,80	99,60	144,00	152,00	58,80	Sem alteração
4	160,00	109,80	138,20	69,70	100,90	85,00	Sem alteração
5	160,40	159,20	82,80	204,40	132,20	67,67	Com alteração
6	167,67	130,88	108,23	200,00	150,49	---	Sem alteração
7	355,20	219,70	111,30	422,10	193,60	---	Com alteração
8	112,70	87,00	75,30	44,10	117,90	---	Sem alteração
9	114,10	118,40	118,30	73,80	290,50	---	Sem alteração

Legenda: Z5%: impedância respiratória a 5Hz porcentagem em relação ao previsto; R5%: resistência à 5Hz porcentagem em relação ao previsto; R20%: resistência a 20 Hz porcentagem em relação ao previsto; X5%: reatância respiratória a 5Hz porcentagem em relação ao previsto; Fres%: frequência de ressonância porcentagem em relação ao previsto; EDI, Expiratory Disproportion Index; MRCDS: Questionário *Medical Research Council Dyspnoea Scale*. ---Ausência de medida por não terem realizado a espirometria.

6 DISCUSSÃO GERAL

A estenose laringotraqueal é uma doença caracterizada por fibrose na mucosa que causa um bloqueio das vias aéreas superiores.²⁸ Pequenas mudanças no diâmetro e no comprimento da estenose na luz laringotraqueal criam uma variação importante no fluxo de ar que pode gerar dispneia.²⁸ Esta condição afeta a respiração, fonação e deglutição, os sintomas variam de dispneia, estridor, disфонia e tosse.³

Muitas vezes é causada por doenças autoimunes, infecções, idiopáticas, formação de cicatriz pós-intubação ou pós-traqueotomia, sendo as duas últimas as causas mais frequentes.³ A ELT traz repercussões e limitações na qualidade de vida dos pacientes, seja adultos ou pediátricos, e uma parte deles podem necessitar de traqueostomia até o procedimento definitivo para decanulação. Na população pediátrica isso implica em limitações do desenvolvimento social e atraso na fala.⁵¹

O padrão ouro para o diagnóstico da ELT, é a laringoscopia e broncoscopia, onde é avaliado o grau de obstrução e a extensão do acometimento, a tomografia computadorizada também pode ser incluída na investigação. O papel dos TFPs ainda é controverso, em alguns centros eles são comumente utilizados em pacientes adultos e realizados pelos próprios laringologistas em consultório. A controvérsia permanece a respeito da escolha dos parâmetros, do momento e frequência a serem realizados.^{2,36,38,39,52,53} O tratamento é indicado sempre que houver estenose com repercussão clínica, sendo que na população adulta questionários clínicos e TFPs já mostraram que são ferramentas auxiliares úteis para definição do momento de intervenção.^{36,38,40,41}

Dentre os TFPs, as curvas de fluxo-volume são as mais comumente utilizadas pois expressam graficamente o fluxo aéreo em diferentes volumes.^{45,53} Em pacientes com estenose existe um aumento da resistência total da árvore traqueobrônquica e consequentemente uma redução do fluxo aéreo, resultando num achatamento nas alças inspiratória e expiratória, portanto a morfologia da curva é diferente qualitativamente e quantitativamente.^{15,45,52}

O IOS é um outro instrumento para avaliar a função pulmonar. O IOS tem a capacidade de medir a resistência respiratória e a reatância respiratória, e tem sido empregado para avaliar a obstrução das vias aéreas periféricas em crianças e adultos com DPOC ou asma. Em pacientes com obstrução de via aérea alta, existem séries e relatos de casos demonstrando ser uma técnica útil para na detecção desta doença. Os principais achados detectados foram redução de X5% e

após tratamento da estenose as medidas melhoraram significativamente, especialmente R5 e X20.²⁶

No primeiro artigo foi realizada uma revisão sistemática sobre o uso dos TFPs em pacientes com ELT, quais parâmetros utilizados e como eles estão associados aos sintomas clínicos e ao grau de estenose.

Nesta revisão encontramos a espirometria como o TFP mais utilizado na avaliação de pacientes com ELT. Os resultados das espirometrias foram bons indicadores dos resultados pós-operatórios, sendo o PFE e o EDI os parâmetros mais importantes. A correlação entre o EDI e o grau de ELT foi relatada de forma inconsistente. O uso de questionários validados sobre sintomatologia pode auxiliar na investigação mais precisa dos sintomas no seguimento pós-operatório e está relacionado aos parâmetros do TFP.

O segundo artigo, foi desenvolvido para ajudar a quantificar objetivamente a repercussão da estenose laríngea em crianças com uma obstrução limítrofe (40 – 50%) e auxiliar na decisão terapêutica. Na rotina do nosso ambulatório sempre temos dúvidas sobre o momento adequado da intervenção terapêutica e discernir se os sintomas respiratórios seriam somente do componente alto da obstrução ou haveria outras doenças pulmonares. Portanto já é rotina a intersecção com o ambulatório de Pneumologia Pediátrica e diante disso seguimos esse trabalho com o intuito de esclarecer as dúvidas supracitados.

Fizemos uma investigação dos achados dos TFP (IOS e espirometria) em crianças com estenose laríngea. Encontramos déficits na FP das crianças e adolescentes com ELT. Na espirometria, PFE e EDI foram os parâmetros mais alterados. O IOS apresentou alterações na maioria dos indivíduos, principalmente do Z5% e Fres. Não houve correlações entre sintomatologia e os exames pulmonares. Nesta população não houve correlação entre os parâmetros da espirometria com IOS.

Esses dados nos fizeram levantar um importante questionamento: Será que o IOS é um exame mais sensível para detecção de alterações em via aérea superior que a espirometria? Será que o uso de questionários específicos para crianças com quantificação de dispneia tem correlação com a estenose e os achados dos TFP?

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os fatores limitantes dos estudos estão listados a seguir:

Artigo 1: A população dos estudos foi predominantemente de pacientes com estenose subglótica idiopática e do sexo feminino. Além disso, a casuística dos estudos é pequena, apesar de serem doenças raras. A maioria dos estudos foram observacionais e retrospectivos. Incluímos nesta revisão apenas estudos em inglês, espanhol ou português; portanto, é possível que estudos relevantes em outras línguas tenham sido excluídos.

Artigo 2: Tivemos uma amostra pequena, que pode ser justificado pela raridade de casos com estenose subglótica em crianças sem traqueostomia e a perda de pacientes devido a incapacidade de realização dos testes de função pulmonar, algumas crianças não conseguiram realizar ou atingir todas as métricas necessárias para uma qualidade adequada dos exames. Segundo, nem todos os pacientes realizaram os dois TFP, isso se deve, além do condicionamento do paciente para realizar tais testes, a incompatibilidade de agendamento dos exames, consultas e a disponibilidade dos equipamentos.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Muitas considerações e questionamentos, na avaliação do uso de TFPs em pacientes com ELT, surgiram após realização do presente trabalho, podemos citar as seguintes:

- i. Realização de estudos multicêntricos – para ampliar a amostra, aumentando a chance de correlações mais fortes e consistentes entre medidas de espirometria, questionários clínicos e grau de estenose.
- ii. Inclusão de outras ferramentas de avaliação da função e da inflamação pulmonar e da capacidade física, como Lung Clearance Index (LCI), IOS, espirometria, avaliação de performance, teste de caminhada, medida da saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina, fração de óxido nítrico exalada e teste de exercício.
- iii. Estabelecer um protocolo de avaliações endoscópicas, clínicas e com TFP para seguimento clínico, auxiliando nas decisões terapêuticas.
- iv. Avaliar a correlação da estenose com comorbidades das vias aéreas inferiores, especialmente asma.
- v. Avaliar a microbiota das vias aéreas superiores e inferiores, detectando como a flora é alterada e o risco de desenvolvimento de bronquiectasia nessa população.

9 CONCLUSÃO GERAL

Os TFP são ferramentas uteis para o acompanhamento de crianças com ELT, principalmente na avaliação a longo prazo, com medidas comparativas e objetivas de melhora ou piora, o que facilita a decisão sobre o melhor momento para intervenção cirúrgica.

REFERÊNCIAS

1. Redondo-Sedano J, Antón-Pacheco JL, Valverde RM, Díaz ML, Paredes CL, Guardia LM, et al. Laryngeal stenosis in children: Types, grades and treatment strategies. *J Pediatr Surg*. 2019;54(9):1933–7.
2. Nouraei SAR, Nouraei SM, Patel A, Murphy K, Giussani DA, Koury EF, et al. Diagnosis of laryngotracheal stenosis from routine pulmonary physiology using the expiratory disproportion index. *Laryngoscope*. 2013;123(12):3099–104.
3. Monnier P. Pediatric Airway Surgery [Internet]. Monnier P, editor. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-13535-4>
4. Assumpção MS d., Ribeiro JD, Wamosy RMG, Figueiredo FCXS d., Parazzi PLF, Schivinski CIS. Impulse oscillometry and obesity in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(4):419–24.
5. de Oliveira Jorge PP, de Lima JHP, Chong e Silva DC, Medeiros D, Solé D, Wandalsen GF. Impulse oscillometry in the assessment of children's lung function. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2019;47(3):295–302. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.03.003>
6. Komarow HD, Skinner J, Young M, Gaskins D, Nelson C, Gergen PJ, et al. A Study of the Use of Impulse Oscillometry in the Evaluation of Children With Asthma: Analysis of Lung Parameters, Order Effect, and Utility Compared With Spirometry. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(1):18–26.
7. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, Liu X, Stoller JK. Detection of upper airway obstruction with spirometry results and the flow-volume loop: A comparison of quantitative and visual inspection criteria. *Respir Care*. 2009;54(4):474–9.
8. Jefferson ND, Cohen AP, Rutter MJ. Subglottic stenosis. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2016;25(3):138–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.02.006>

9. De Alarcon A, Cotton RT, Rutter MJ. Laryngeal and tracheal airway disorders. *Kendig Chernick's Disord Respir Tract Child*. 2012;969–75.
10. R. John Massie, Colin F. Robertson and RGB. Long-term outcome of surgically treated acquired subglottic stenosis in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(2):125–30.
11. Lisý J, Groh D, Chovanec M, Marková M, Suchánek V, Polášková P, et al. Balloon dilatation of pediatric subglottic laryngeal stenosis during the artificial apneic pause: Experience in 5 children. *Biomed Res Int*. 2014;2014(3):3–6.
12. Myer CM, O'connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103(4):319–23.
13. Maunsell R, Lacerda NS, Prata L, Brandão M. Pediatric airway reconstruction: results after implementation of an airway team in Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020;86(2):157–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.10.011>
14. Maunsell R, Avelino MAG. Balloon laryngoplasty for acquired subglottic stenosis in children: predictive factors for success. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(5):409–15.
15. Carlos Alberto de Castro Pereira. Espirometria. *J Pneumol*. 2002;28(3).
16. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G BALCFC. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care*. 2004;169 (10):1152–9.
17. Society AT. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:1202–18.
18. Miller RD HR. Obstructing lesions of the larynx and trachea: clinical and physiologic characteristics. *Mayo Clin Proc*. 1969;44(3):145–61.
19. Miller RD HR. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108(3):475–81.
20. Yernault JC, Englert M, Sergysels R DCA. Upper airway stenosis: a physiologic study. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108(4):996–1000.

21. Empey DW. Assessment of upper airways obstruction. *Br Med J*. 1972;3(5825):503–5.
22. Nouraei SM, Patel A, Virk JS, Butler CR, Sandhu GS, Nouraei SAR. Use of pressure-volume loops for physiological assessment of adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2013;123(11):2735–41.
23. Froehlich P, Canterino I, So S, Morgon A. Long-term airway considerations after treatment of severe pediatric laryngotracheal stenosis in five children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995;33(1):43–51.
24. Sterner JB, Morris MJ, Sill JM, Hayes JA. Inspiratory flow-volume curve evaluation for detecting upper airway disease. *Respir Care*. 2009;54(4):461–6.
25. Baden LR. Subglottic stenosis. *N Engl J Med*. 2015;373(1):73.
26. Assumpção MS. Avaliação da função pulmonar em crianças e adolescentes pelo sistema de oscilometria de impulso em três situações distintas: obesidade, exposição ao tabagismo passivo e teste de caminhada de seis minutos [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2017.
27. Handa H, Huang J, Murgu SD, Mineshita M, Kurimoto N, Colt HG, et al. Assessment of central airway obstruction using impulse oscillometry before and after interventional bronchoscopy. *Respir Care*. 2014;59(2):231–40.
28. Linhas R, Lima F, Coutinho D, Almeida J, Neves S, Oliveira A, et al. Role of the impulse oscillometry in the evaluation of tracheal stenosis. *Pulmonology* [Internet]. 2018;24(4):224–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2017.12.006>
29. Rosow DE, Barbarite E. Review of adult laryngotracheal stenosis: Pathogenesis, management, and outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(6):489–93.
30. Komarow HD, Young M, Nelson C, Metcalfe DD. Vocal cord dysfunction as demonstrated by impulse oscillometry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(4):387–93.
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG P, Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*.

2009;151:264–9.

32. National Heart, Lung and BI. Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Bethesda, MD Natl Institutes Heal Dep Heal Hum Serv. 2014;
33. Muniz-Pardos B, Gomez-Bruton A, Matute-Llorente A, Gonzalez-Aguero A, Gomez-Cabello A, Gonzalo-Skok O, et al. Swim-Specific Resistance Training: A Systematic Review. *J strength Cond Res*. 2019;33(10):2875–81.
34. Pablo Méndez-Bustos, Raffaella Calati, Francisca Rubio-Ramírez, Emilie Olié, Philippe Courtet JL-C. Effectiveness of Psychotherapy on Suicidal Risk: A Systematic Review of Observational Studies. *Front Psychol*. 2019;2019;10:27.
35. Soldatova L, Hrelec C, Matrka L. Can PFTS Differentiate PVFMD from Subglottic Stenosis? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016;125(12):959–64.
36. Kraft SM, Sykes K, Palmer A, Schindler J. Using Pulmonary Function Data to Assess Outcomes in the Endoscopic Management of Subglottic Stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(2):137–42.
37. Franco RA, Husain I, Reder L, Paddle P. Awake serial intralesional steroid injections without surgery as a novel targeted treatment for idiopathic subglottic stenosis. *Laryngoscope*. 2018;128(3):610–7.
38. Naunheim MR, Paddle PM, Husain I, Wangchalabovorn P, Rosario D, Franco RA. Quality-of-Life Metrics Correlate With Disease Severity in Idiopathic Subglottic Stenosis. *Laryngoscope*. 2018;128(6):1398–402.
39. Carpenter DJ, Ferrante S, Bakos SR, Clary MS, Gelbard AH, Daniero JJ. Utility of Routine Spirometry Measures for Surveillance of Idiopathic Subglottic Stenosis. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2019;145(1):21–6.
40. Tie K, Buckmire RA, Shah RN. The Role of Spirometry and Dyspnea Index in the Management of Subglottic Stenosis. *Laryngoscope*. 2019;1–7.
41. Nouraei SAR, Nouraei SM, Randhawa PS, Butler CR, Magill JC, Howard DJ, et al. Sensitivity and responsiveness of the medical research council dyspnoea scale to the presence and treatment of adult laryngotracheal stenosis. *Clin Otolaryngol*.

2008;33(6):575–80.

42. Nouraei SM, Franco RA, Dowdall JR, Nouraei SAR, Mills H, Virk JS, et al. Physiology-based minimum clinically important difference thresholds in adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2014;124(10):2313–20.
43. Pullens B, Pijnenburg MW, Hoeve HJ, Baatenburg De Jong RJ, Buysse CMP, Timmerman MK, et al. Long-term functional airway assessment after open airway surgery for laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2016;126(2):472–7.
44. Abdullah A, Alrabiah A, Habib SS, Aljathlany Y, Aljasser A, Bukhari M, et al. The Value of Spirometry in Subglottic Stenosis. *Ear, Nose Throat J*. 2019;98(2):98–101.
45. Nouraei SAR, Giussani DA, Howard DJ, Sandhu GS, Ferguson C, Patel A. Physiological comparison of spontaneous and positive-pressure ventilation in laryngotracheal stenosis. *Br J Anaesth* [Internet]. 2008;101(3):419–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen171>
46. Liliana Bárbara Perestrelo de Andrade e Raposo, António Bugalho MJMG. Contribuição da curva de fluxo-volume na detecção de obstrução da via aérea central. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):447–54.
47. Gumming GR, Everatt D, Hastman L. Bruce treadmill test in children: Normal values in a clinic population. *Am J Cardiol*. 1978;41(1):69–75.
48. De Assumpção MS, Gonçalves RM, Martins R, Bobbio TG, Schivinski CIS. Reference equations for impulse oscillometry system parameters in healthy Brazilian children and adolescents. *Respir Care*. 2016;61(8):1090–9.
49. Verbanck S, De Keukeleire T, Schuermans D, Meysman M, Vincken W, Thompson B. Detecting upper airway obstruction in patients with tracheal stenosis. *J Appl Physiol*. 2010;109(1):47–52.
50. Gartner-Schmidt JL, Shembel AC, Zullo TG, Rosen CA. Development and validation of the Dyspnea Index (DI): A severity index for upper airway-related dyspnea. *J Voice* [Internet]. 2014;28(6):775–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.12.017>

51. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483–91.
52. Pullens B, Dulfer K, Buysse CMP, Hoeve LJ, Timmerman MK, Joosten KFM. Long-term quality of life in children after open airway surgery for laryngotracheal stenosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2016;84:88–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.02.008>
53. Mills H, Virk J, Sandhu G, Nouraei R. The use of pressure-volume loops for physiological assessment of adult laryngotracheal stenosis. *Int J Surg*. 2013;11(8):637.

APÊNDICES

Apêndice 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Avaliação da função pulmonar e da responsividade brônquica em crianças e adolescentes com estenose subglótica

Número do CAAE: 43725115.9.0000.5404

A criança pela qual você é responsável está sendo convidada a participar como voluntário de um estudo, devido ao quadro de estenose subglótica, o estreitamento da passagem de ar para o pulmão que ela possuía no passado e foi tratado pela equipe da otorrinolaringologia. Como ele é menor de idade, solicitamos esta autorização a você, responsável legal pela criança. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houverem perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

O acompanhamento de crianças submetidas a tratamento cirúrgico de estenose subglótica, isto é, um estreitamento da passagem de ar para o pulmão, que obtiveram sucesso e não usam mais a traqueostomia têm mostrado um grupo de pacientes com estenose residual, ou seja, um estreitamento que ainda existe, porém menor. Este grupo de pacientes tem queixas de falta de ar em diferentes momentos, mas que são difíceis de serem vistas e avaliadas pelos médicos.

Não há métodos diretos para o médico avaliar se o estreitamento ainda presente é causa das queixas de falta de ar do paciente e, então, decidir sobre a necessidade de realizar nova cirurgia. Pode-se olhar o estreitamento que ficou, mas muitas vezes este é tão pequeno que o médico não acha ser o responsável pela falta de ar.

Pesquisando-se na literatura de livros e revistas médicas, encontra-se pouco a respeito desse problema. Há raros trabalhos com o uso de exames para avaliação de crianças com estreitamentos residuais da via aérea e nenhum avaliando o seguimento em pacientes submetidos a tratamentos cirúrgicos endoscópicos, sem cortes pela pele, com estenose residual. Não há artigos que correlacionem achados de exames funcionais, a espirometria, com as queixas e sintomas dos pacientes.

O estudo funcional das vias aéreas deste grupo de pacientes poderia auxiliar no entendimento da dinâmica da via aérea com obstrução alta parcial além de fornecer melhores bases para as indicações de tratamentos cirúrgicos adicionais.

Este estudo visa obter uma relação entre os sintomas, grau de estreitamento que ainda está presente na via aérea e achados no exame de espirometria, realizados em crianças submetidas a tratamento de estenose. Além disso, pretende-se comparar os achados do exame da espirometria com uma população normal e com uma população com quadro de doença pulmonar obstrutiva crônica, por exemplo asma.

Procedimentos:

Participando do estudo a criança e o senhor(a) estão sendo convidados a: responder algumas perguntas rápidas, com duração total de 10 minutos, a respeito de sintomas respiratórios (por exemplo

Rubrica do pesquisador:_____

Rubrica do participante:_____

falta de ar) apresentados pela criança e a criança a realizar um exame de espirometria e pesquisa de hiperreatividade brônquica, para avaliar a função do pulmão, podendo ser diagnosticado alterações ainda não investigadas anteriormente. Trata-se de um exame que não dói, que não necessita de coleta de sangue, jejum ou preparo.

Primeiramente será colocado um pequeno aparelho no dedo da criança, parecido com um prendedor, para medir o oxigênio no sangue. Depois, será pedido para a criança ficar em pé e assoprar em um canudo ligado a um computador, com o uso de um clipe nasal (espécie de prendedor no nariz) algumas vezes seguidas.

Após, a criança fará uma inalação com uso de uma substância chamada metacolina na concentração de 0,125 mg/mL e, depois de 2 minutos, realizará um novo exame daquele que fica em pé e assopra no canudo com o uso do prendedor no nariz. Caso necessário, a depender dos resultados vistos pelo médico presente, realizará uma nova inalação com metacolina na concentração de 0,25 mg/mL e realizará novos exames desse de assoprar. Ao todo, serão no máximo 9 inalações com o exame de assoprar após. Caso a criança não queira mais realizar o exame, não insistiremos. Tudo isso será realizado na mesma data, no HC-UNICAMP e em seguida estarão liberados. O seguimento das consultas em ambulatório será mantido de maneira sem alterações ou prejuízos, conforme a programação e necessidade da criança.

Caso não seja possível realizar o exame na presente data ou a data foi esquecida pelo paciente, será reagendado novo exame a depender da disponibilidade do responsável e da criança.

Desconfortos e riscos:

A criança pode apresentar queixas de incômodo nasal pelo clipe e sintomas de falta de ar durante a realização dos exames. Caso isto aconteça, o exame será interrompido e a criança fará o uso de uma bombinha, com um remédio para melhorar a respiração. É importante lembrar que haverá médico presente durante todo exame, podendo atuar rapidamente em qualquer situação. Deve-se salientar que a metacolina é uma substância segura e com rápida eliminação pelo organismo e que qualquer desconforto na respiração pode ser tratado com uso destas bombinhas.

Benefícios:

O participante receberá uma cópia do resultado do exame realizado quando terminado. Estará realizando um exame muito utilizado em problemas pulmonares e, portanto, o paciente poderá descobrir alguma patologia pulmonar ainda não identificada e então, será iniciado acompanhamento específico da mesma, caso necessário, pela equipe da otorrinolaringologia ou pneumologia pediátrica do HC-UNICAMP. Deve-se lembrar que problemas pulmonares são muito comuns em pacientes com este problema de estreitamento da passagem de ar e estes exames seriam importantes para acompanhamento da criança.

O participante estará contribuindo para o conhecimento científico de padrões de resposta objetivos, podendo ser utilizado e aplicado no futuro no acompanhamento do próprio paciente. Além disso, ao realizar a espirometria,

Acompanhamento e assistência:

O acompanhamento dos pacientes não será alterado ou afetado com a pesquisa. O seguimento já realizado pelas equipes envolvidas, será mantido sem nenhum prejuízo.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade e da criança será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, o nome não será citado.

Ressarcimento:

Não haverá ressarcimento de eventuais despesas dos pacientes, visto que os mesmos serão convidados a participar da pesquisa quando em consultas no HC-UNICAMP, e para tal, podem utilizar o transporte municipal.

Rubrica do pesquisador:_____

Rubrica do participante:_____

Indenização:

Você terá assegurado o direito a indenização no caso de quaisquer danos eventualmente em consequência da sua participação na pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Dr. Thiago Luís Infanger Serrano, no ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP à Rua Vital Brasil, 251, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas – SP - Brasil, CEP: 13083-888, e-mail tserrano86@gmail.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: _____

Nome do(a) responsável: _____

Grau de parentesco do(a) responsável: _____

_____ Data: ____/____/____.
(Assinatura do responsável)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.
(Assinatura do pesquisador)

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Apêndice 2 – Termo de assentimento (7 a 10 anos)

TERMO DE ASSENTIMENTO Para Ética em Pesquisas com Seres Humanos (7 a 10 anos)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **Avaliação da função pulmonar e da responsividade brônquica em crianças e adolescentes com estenose subglótica** para a Universidade Estadual de Campinas.

Seus pais permitiram que você participe e vamos explicar como você vai participar:

- Queremos saber com essa pesquisa se alguns exames que usamos podem mostrar o que você sente sobre a respiração. Ao invés de perguntarmos somente a você e sua mãe como você está, gostaríamos de poder comprovar isso com esses tipos de exames



- As crianças que irão participar dessa pesquisa têm de 4 a 16 anos de idade.

Você não precisa participar da pesquisa **se não quiser**, é um **direito** seu, e não terá nenhum problema se você desistir, nem para você e nem para seus pais.

- Esta pesquisa será feita no/a HC-UNIMCAP e no CIPED onde as crianças deverão assoprar um canudinho pra ver a força do pulmão, usar umas gotinhas no nariz e também usar um aparelho no dedo, não demorando mais que 30 minutos. Para você entender melhor como isso será feito, veja as figuras a seguir:



- Para isso, será usado/a: um aparelho de espirometria (computador com uma mangueirinha para assoprar), umas gotinhas no nariz e também um aparelhinho no dedo da mão. O uso do material/medicamento é considerado seguro, mas é possível ocorrer riscos um pouco de falta de ar durante o exame, mas que logo será curado:

Rubrica do pesquisador:_____

Rubrica do participante:_____



- Caso aconteça algo errado, você (e seus pais) podem nos procurar pelos telefones (19)3521-7524 do(a) pesquisador(a) Thiago Luís Infanger Serrano. E vamos ajudar a se sentir melhor e se curar.
- Mas há coisas boas que podem acontecer, como ajudar no seu tratamento futuro e também ajudar o tratamento de outras crianças como você.



- Se você morar longe da UNICAMP nós daremos a seus pais dinheiro suficiente para o transporte, e para eles também acompanharem você na pesquisa, durante o tempo que for necessário.
- Nós também daremos dinheiro suficiente se vocês precisarem se alimentar.
- Nós garantimos que ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, para que você se sinta à vontade e nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Tudo será mantido em segredo e só os pesquisadores Thiago Luís Infanger Serrano e Andressa Peixoto saberão destas informações e ela as guardará em um local seguro.
- Os resultados desta pesquisa vão ser publicados em revistas e jornais importantes para que outros pesquisadores possam saber o que fizemos, mas sem colocar o seu nome e o nome das crianças que participaram da pesquisa. Podemos até mudar o seu nome, para não saberem que é você.
- E, se você tiver alguma dúvida, você pode perguntar para a pesquisador/a Thiago Luís Infanger Serrano ou para a pessoa responsável Andressa Peixoto.
- Se você não quiser assinar logo, você pode levar este documento para casa, conversar com os seus pais e trazer na próxima vez que vier a UNICAMP.

Rubrica do pesquisador:_____

Rubrica do participante:_____

- Seus pais também assinarão um termo parecido com ele, e eles serão esclarecidos de tudo o que irá acontecer com você. Queremos que você se sinta o mais seguro e confortável possível.

Muito obrigado(a)!

(Local e Data)

Assinatura do Pesquisador(a)

Assinatura da Criança

Rubrica do pesquisador:_____

Rubrica do participante:_____

Apêndice 3 – Termo de assentimento (11 a 16 anos)

TERMO DE ASSENTIMENTO (De 11 a 16 anos)

O Termo de Assentimento é um termo usado e obrigatório para pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com a Resolução Nº 466 do Conselho Nacional de saúde do Brasil, especificamente para participantes de 07 a 17 anos.

- ✓ Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa **Avaliação da função pulmonar e da responsividade brônquica em crianças e adolescentes com estenose subglótica** para a Universidade Estadual de Campinas. Neste estudo, pretendemos correlacionar os achados de espirometria e do teste de hiperreatividade brônquica com metacolina com os achados endoscópicos e queixas dos pacientes com estenose subglótica e o motivo que nos leva a estudar esse assunto é a ausência de estudos que estabeleçam uma relação objetiva entre sintomas respiratórios e achados de exames nesses pacientes

Para este estudo adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s):

- Espirometria: você será solicitado a ficar de pé, com um clipe nasal (espécie de prendedor no nariz) e assoprar um equipamento que parece um grande canudo, que está ligado a um computador. Pode ser necessário a repetição dos assopros até obtenção de um exame adequado para análise.
- Aferição da saturação de oxigênio capilar: será colocado no seu dedo um aparelho para medir o oxigênio no sangue, similar a um prendedor também. Isto se faz de forma rápida, em menos de 1 minuto.
- Teste de hiperreatividade brônquica com metacolina: após a realização da espirometria, como explicada anteriormente, você realizará uma inalação com uma substância chamada metacolina. Após 2 minutos do término dessa inalação, você realizará novamente o teste da espirometria, assoprando o aparelho. Então, a depender dos resultados obtidos, uma nova inalação poderá ser realizada com uma concentração maior dessa substância chamada metacolina e novo exame de espirometria será realizado. No máximo 9 inalações serão feitas durante o exame, seguidos da espirometria.
- ✓ Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar o Termo de Consentimento. Porém, você terá o direito de não aceitar participar se não desejar. Pode também levar este termo para casa e discutir a sua participação com a sua família.
- ✓ Você não terá nenhum custo nesta participação, nem receberá qualquer vantagem financeira (exceto o pagamento do transporte e alimentação) se for necessário.
- ✓ O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento sem prejuízos.
- ✓ A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador (a).

Rubrica do pesquisador:_____

Rubrica do participante:_____

- ✓ O tratamento do seu histórico, informações, assim como a sua identidade, seguirão os padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação.
- ✓ Este estudo pode apresentar risco de você ficar com falta de ar durante a realização do teste de hiperreatividade brônquica, de forma leve, não comprometendo a sua saúde. Caso isto ocorra, o exame será interrompido e você fará o uso de uma bombinha, similar àquelas usadas por asmáticos, para melhorar a sua falta de ar.



- ✓ Mas apesar dos riscos serem mínimos, você terá assegurado o direito a indenização no caso de quaisquer danos eventualmente em consequência da sua participação na pesquisa.
- ✓ Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada e serão publicados em revistas e jornais importantes da comunidade científica. Seu nome ou material que indique sua participação, não será liberado sem a permissão do responsável por você. Seu nome não será divulgado e o pesquisador(a) poderá usar pseudônimos.
- ✓ Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador (a) responsável pela pesquisa por um período de até 5 anos, e após esse período, serão destruídos.
- ✓ Este Termo de Assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador (a) responsável, e a outra será dada para você.

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Dr. Thiago Luís Infanger Serrano, no ambulatório de Otorrinolaringologia à Rua Vital Brasil, 251, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas – SP - Brasil, CEP: 13083-888, e-mail tserrano86@gmail.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Rubrica do pesquisador:_____

Rubrica do participante:_____

TERMO DE ASSENTIMENTO

Eu, _____, portador(a) do documento (RG, Passaporte, CPF) _____, fui informado(a) dos objetivos da pesquisa (nome da pesquisa) de maneira clara pelo pesquisador (a) e esclareci todas as minhas dúvidas.

Sei que, a qualquer momento poderei solicitar novas informações/esclarecimentos de dúvidas sobre a minha participação, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se eu assim desejar.

Com o Termo de Consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar voluntariamente desse estudo e que recebi uma cópia deste termo assentimento devidamente assinado pelo pesquisador(a). E que, em caso de dúvidas, ou qualquer outra necessidade, poderei entrar em contato com o mesmo.

Campinas, _____ de _____ de 20

Assinatura do Pesquisador(a)

Assinatura do Adolescente

Rubrica do pesquisador:_____

Rubrica do participante:_____

Apêndice 4 – Questionário sobre sintomatologia

Nos últimos dois meses, a criança apresentou ou apresenta:

- Ruídos respiratórios durante o sono?
- Ruídos respiratórios durante atividades, como correr?
- Ruídos respiratórios durante o repouso?
- Falta de ar ao se vestir?
- Falta de ar ao caminhar?
- Falta de ar ao correr?
- Incapacidade de interagir/brincar com outras crianças da mesma idade?
- Resfriado?
- Necessitou de atendimento médico de urgência (pronto socorro)?
- Necessidade de inalações?
- Internações?

Para cada pergunta deverá ser assinalada uma resposta:

_____ nunca

_____ as vezes não mais de 3 vezes

_____ frequentemente (mais de 3 vezes)

ANEXOS

Anexo 1- Carta de aprovação comitê de ética em pesquisa em seres humanos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da função pulmonar em crianças e adolescentes com estenose subglótica.

Pesquisador: NAYARA SOARES DE OLIVEIRA LACERDA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 43725115.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.147.070

Apresentação do Projeto:

Resumo:

A estenose subglótica é uma das causas mais frequentes de estridor e desconforto respiratório em crianças, apresentando incidência aproximada de 1-2%. A estenose subglótica adquirida representa 90% dos casos em crianças e a causa mais frequente é intubação prolongada. O tratamento em crianças pode envolver procedimentos endoscópicos, cirurgias reconstrutivas abertas ou ambos. Os tratamentos endoscópicos têm ganhado atenção cada vez maior nos últimos anos, em especial com a maior disponibilidade de balões de alta pressão que permitem a expansão de áreas de estenose extremamente estreitas. O sucesso deste tipo de técnica varia principalmente dependendo da maturidade do tecido cicatricial. No seguimento, após tratamento endoscópico ou cirurgia reconstrutiva aberta observa-se um grupo de crianças que mantêm estenose laríngea parcial ou apresentam recorrência da área estenosada que não cresce na mesma proporção que o restante da via aérea. A possibilidade de termos uma ferramenta que correlacione o grau de estenose, a sintomatologia clínica e as repercussões funcionais na via aérea poderia ser de extrema utilidade nestes casos, para avaliação da necessidade de reabordagem. Sendo assim, partindo-se de pacientes não traqueostomizados, com estenoses subglóticas residuais após tratamento endoscópico ou reconstrução aberta, pretende-se verificar a associação entre a sintomatologia clínica, grau de estenose laríngea e os parâmetros funcionais das vias aéreas. Serão analisadas 10 crianças não traqueostomizadas entre 4 e 16 anos com diagnóstico de estenose

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Página 01 de

subglótica isolada residual, já decanulados, ou seja, que já não portem mais uma traqueostomia. Serão selecionadas também 10 crianças sem patologia respiratória, para um grupo controle, e 10 crianças com quadro de doença pulmonar obstrutiva crônica, por exemplo, asma, para fins de comparação de achados. Será aplicado um questionário específico elaborado pela equipe de otorrinolaringologia com perguntas que melhor descrevam a situação da dispnéia ou desconforto apresentado pela criança e a graduação proposta por Nouraei et al em 2008, seguido da coleta de dados antropométricos. Após, será realizada a espirometria, a mensuração da saturação de oxigênio transcutânea e o teste de hiperreatividade brônquica com uso de metacolina. O grau de estenose, será analisado através da descrição cirúrgica da última laringoscopia direta, com tempo máximo de 6 meses decorridos entre este e o exame funcional. Os dados serão analisados em conjunto e separadamente para tentativa de estabelecimento de padrões espirométricos de obstrução de via aérea alta, bem como a associação entre estes dados, as queixas subjetivas dos pacientes e o grau de estenose observado. Espera-se obter uma correlação íntima entre os parâmetros espirométricos analisados e o grau de estenose.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Partindo-se de pacientes não traqueostomizados, com estenoses subglóticas residuais pós-tratamento endoscópico ou reconstrução aberta, pretende-se verificar a associação entre a sintomatologia clínica, grau de estenose laríngea e os parâmetros funcionais das vias aéreas. Os objetivos específicos são:

1. Correlacionar os parâmetros da espirometria com o grau de estenose do paciente.
2. Correlacionar o grau de estenose com a sintomatologia do paciente, através de perguntas simples com respostas diretas de um protocolo de desconforto respiratório respondido pelo paciente e seus cuidadores e do questionário ISAAC.
3. Correlacionar a sintomatologia dos pacientes com os parâmetros da espirometria.
4. Correlacionar dados antropométricos e sintomatologia.
5. Identificar a presença de hiperreatividade brônquica nos pacientes com estenoses e correlacionar com a sintomatologia apresentada, bem como com os achados funcionais.
6. Observar nos pacientes em seguimento tardio as repercussões de estenoses residuais sobre a função e o desenvolvimento pulmonar.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Página 02 de

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos presentes no estudo são mínimos; estão relacionados a quadros de exacerbação de hiperreatividade brônquica durante o teste com metacolina, porém serão sempre assistidos pela equipe da pneumopediatria e todos os pacientes serão avaliados previamente a sua realização para ver a possibilidade da mesma.

Benefícios: Os pacientes realizarão exames complementares, que auxiliarão no seu seguimento nos serviços

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Solicitação de emenda ao projeto original.

Segundo o documento: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_935751_E1.pdf 12/06/2020:

Justificativa da Emenda: Correção de Emenda solicitada equivocadamente, essa emenda foi feita de forma incorreta pois a troca do pesquisador principal já foi realizada .

Anexada a carta de esclarecimento - EMENDA

A pesquisa será realizada por um grupo de pediatras e otorrinolaringologistas, dos departamentos de pediatria (da UNICAMP) e ORL (UNICAMP e Hospital Estadual de Sumaré) e uma fisioterapeuta, Coordenadora de Pesquisa do Laboratório de Fisiologia Pulmonar do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED). Tem um cronograma de início previsto para julho/2015. Com orçamento previsto de R\$700,00 e financiamento próprio. Esta versão é resposta ao parecer CEP 1.039.883.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Emenda.pdf 12/06/2020: esclarece a necessidade de parecer consubstanciado com o nome da mestranda para entrega na Pós-graduação do programa de Saúde da Criança e Adolescente – FCM UNICAMP.

- OfCEP1442018.pdf 07/06/2018 : anuência do CEP para alteração do pesquisador principal.

-Troca_de_pesquisador_responsavel.pdf 14/05/2018: Justificativa da troca de pesquisador principal.

Na primeira versão apresentou os seguintes documentos: 1- Resumo com os dados básicos do projeto apresentado na Plataforma Brasil. 2- Termo de Assentimento 11 a 16 anos. 3- Termo de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887
UF: SP	Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Página 03 de

Assentimento 7 a 10 anos. 4-Projeto detalhado em pdf intitulado "Projeto Espirometria Final CEP". 5- Folha de rosto assinada pelo Prof. Dr. Antonio Gonçalves de Oliveira Filho, coordenador de assistência do Hospital das Clínicas UNICAMP. 6- Documento em pdf intitulado "Comitê de Ética HES" com autorização para realização da pesquisa "Traqueotomia na UTI Pediátrica" a ser realizada por Laiza Araújo Mohana Pinheiro, assinada pela Dra. Dulce Maria Toledo Zanardi do Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital Estadual de Sumaré em 21/maio/2012. Na segunda: 7- Projeto detalhado em pdf intitulado "Projeto Espirometria Final CEP Corrigido.pdf" com modificações feitas a partir do Parecer Consubstanciado CEP 1.039.883. 8- "TCLE corrigido.pdf". 9- "TERMO DE ASSENTIMENTO [11_a_16] corrigido.pdf" 10- "Pendências CEP.pdf" com resposta às pendências levantadas no parecer. 11- Novo Resumo com os dados básicos do projeto apresentado na Plataforma Brasil. Nesta terceira versão apresentou: 12- Resumo com os dados básicos do projeto apresentado na Plataforma Brasil com modificações feitas a partir do parecer consubstanciado CEP

1.095.550 de 05/06/2015. 13- "TCLE corrigido 2.pdf" 14- Projeto detalhado "Projeto Espirometria Final CEP Corrigido 2.pdf". 15- "TERMO DE ASSENTIMENTO [11_a_16] corrigido 2.pdf". 16- Documento com resposta às pendências "Pendências CEP 2.pdf".

Recomendações:

Apresentar relatório parcial ou final do projeto como solicitado no parecer de aprovação deste.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887
UF: SP	Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Página 04 de

normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data de desparecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_935751_E1.pdf	12/06/2020 12:08:45		Aceito
Outros	Emenda.pdf	12/06/2020 12:08:15	REBECCA MAUNSELL	Aceito
Declaração de concordância	OfCEP1442018.pdf	07/06/2018 09:49:15	Carlos Eduardo Cavalcante Barros	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Troca_de_pesquisador_responsavel.pdf	14/05/2018 11:50:50	Thiago Luis Infanger Serrano	Aceito
Outros	Pendências CEP 2.pdf	10/06/2015 23:04:37		Aceito
Outros	TERMO DE ASSENTIMENTO [11_a_16] corrigido 2.pdf	10/06/2015 23:04:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE corrigido 2.pdf	10/06/2015 23:02:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto Espirometria Final CEP Corrigido 2.pdf	10/06/2015 23:02:30		Aceito

Página 05 de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

06



Investigador	Projeto Espirometria Final CEP Corrigido 2.pdf	10/06/2015 23:02:30		Aceito
Outros	Pendencias CEP.pdf	19/05/2015 00:14:28		Aceito
Outros	TERMO DE ASSENTIMENTO [11_a_16] corrigido.pdf	19/05/2015 00:11:45		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE corrigido.pdf	19/05/2015 00:11:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Espirometria Final CEP Corrigido.pdf	19/05/2015 00:10:49		Aceito
Outros	Comite de Ética HES .pdf	02/04/2015 17:13:21		Aceito
Outros	Termo de Assentimento 7 a 10 anos.pdf	02/04/2015 17:10:49		Aceito
Outros	Termo de Assentimento 11 a 16 anos.pdf	02/04/2015 17:09:22		Aceito
Folha de Rosto	Plataforma Brasil Rosto.pdf	02/04/2015 17:05:25		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	02/04/2015 17:01:26		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Espirometria Final CEP.pdf	28/03/2015 11:06:48		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 10 de Julho de 2020

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126**Bairro:** Barão Geraldo**CEP:** 13.083-887**UF:** SP**Município:** CAMPINAS**Telefone:** (19)3521-8936**Fax:** (19)3521-7187**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo 2 - Medical Research Council Dyspnoea Scale

Indicar qual dos seguintes 5 itens melhor descreve o nível de sintomas na semana anterior

- Grau 1: falta de ar apenas em exercícios extremos
- Grau 2: falta de ar leve quando sobe uma rua inclinada
- Grau 3: ando mais devagar do que pessoas da mesma idade devido a falta de ar ou preciso parar para recuperar o fôlego quando caminho no meu próprio ritmo no plano
- Grau 4: paro para recuperar o fôlego após 100 metros ou após poucos minutos de caminhada no plano
- Grau 5: tenho muita falta de ar para sair de casa ou fico com falta de ar quando me visto ou tomo banho

Anexo 3- Questionário ISAAC – módulo 1 (asma)

1. Alguma vez no passado seu(sua) filho(a) teve sibilos (chiado no peito)?
(2) Sim (0) Não
Se você respondeu não, passe para a questão número 6.
2. Nos últimos 12 meses, seu(sua) filho(a) teve sibilos (chiado no peito)?
(2) Sim (0) Não
3. Nos últimos 12 meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) seu(sua) filho(a) teve?
Nenhuma crise (0) 1 a 3 crises (1)
4 a 12 crises (2) mais de 12 crises (2)
4. Nos últimos 12 meses, com que frequência seu(sua) filho(a) teve seu sono perturbado por chiado no peito?
Nunca acordou com chiado (0)
Menos de 1 noite por semana (1)
Uma ou mais noites por semana (2)
5. Nos últimos 12 meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que seu(sua) filho(a) conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?
(1) Sim (0) Não
6. Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve asma?
(1) Sim (0) Não
7. Nos últimos 12 meses, teve chiado no peito após exercícios físicos?
(2) Sim (0) Não
8. Nos últimos 12 meses, seu(sua) filho(a) teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?
(2) Sim (0) Não

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O DOUTORADO

I. Artigos completos aceitos e publicados em periódicos

- Rebecca Maunsell, Nayara Soares Lacerda, Lucia Helena Prata, Marcelo Brandão Senna. Pediatric airway reconstruction: results after implementation of an airway team in Brazil. Braz J Otorhinolaryngol. 2018.

II. Apresentações de trabalhos em congressos

- Lacerda, NS; Maunsell, R; Prata, L. Spirometry as a tool to understand symptomatology in residual airway stenosis in children. Apresentação oral. IFOS Paris 2017 - the ENT World Congress

III. Palestras, aulas e conferências ministradas em eventos científicos

- 50º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Palestrante do Curso – Manejo da criança traqueostomizada, 24 de novembro de 2020.
- 49º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. "Debatedora" na atividade "Atuação da Orl na Uti Pediátrica e Neonatal" Brasília, 02 de novembro de 2019.
- XI Congresso Brasileiro de Fissuras Lábio Palatinas e Anomalias Craniofaciais. Secretária da mesa "Speech Pathology / Otorhinolaryngology - Eating disorders", 7 e 8 de junho de 2019, em Campinas/SP.

IV. Participações em eventos científicos/ Aperfeiçoamento

- X Simpósio Internacional em Otorrinopediatria IAPO, no período de 23 a 25 de março de 2018 em São Paulo.
- III Simpósio internacional de vias aéreas pediátricas IAPO – UNICAMP, no período de 21 a 23 de março de 2018 em São Paulo.
- Multidisciplinary Pediatric Airways Meeting, realizado em 20 Mar 2018, no Centro de Investigação em Pediatria (CIPED), com duração de 4 horas.
- Congreso internacional de patologia de la vía aérea pediátrica, 25 a 27 de outubro de 2018, Cidade do México.
- 1st World Congress of Pediatric ENT, 7 a 10 de abril de 2019, Buenos Aires.

- XI Congresso Brasileiro de Fissuras Lábio Palatinas e Anomalias Craniofaciais, 7 e 8 de junho de 2019, em Campinas/SP.
- Pré Congresso de ORL Pediátrica durante o 49º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, 30 de outubro a 02 de novembro de 2019, Brasília/DF.
- 49º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, 30 de outubro a 02 de novembro de 2019, Brasília/DF.
- INTERNATIONAL PEDIATRIC AIRWAY WEBINAR, que foi realizado on line, entre os dias 3 e 5 de julho de 2020.
- 50º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, no formato online, entre os dias 21 e 27 de novembro de 2020.

V. Participações em atos acadêmicos de exames de qualificação para mestrado e doutorado, defesas de dissertações e teses

- Maíra Seabra de Assumpção. Avaliação da função pulmonar em crianças e adolescentes pelo sistema de oscilometria de impulso em três situações distintas: obesidade, exposição ao tabagismo passivo e teste de caminhada de 6 minutos. 20 de dezembro de 2017. Dr. José Dirceu Ribeiro. Defesa de doutorado.
- Safety, Tolerability and effects on clinical variables and laboratory markers of Sodium Bicarbonate inhalation in Cystic Fibrosis? Patients. 22 de agosto de 2018. Orientador: Dr José Dirceu Ribeiro. Defesa de Doutorado.
- Ultrassonografia como ferramenta para avaliar a doença pulmonar na fibrose cística. 2019. Orientador: Dr José Dirceu Ribeiro. 26 de fevereiro de 2019. Qualificação de Mestrado.
- A (des)construção da relação entre mãe e pediatra no contexto do empoderamento materno. 24 de outubro de 2019. Orientador: José Martins Filho. Qualificação do Doutorado.
- Multichannel intraluminal impedance combined with phmmetry in the detection of gastroesophageal reflux disease in children with cystic fibrosis. Orientador: Dr José Dirceu Ribeiro. 25 de novembro 2020. Defesa de doutorado.