EDNO TALES BIANCHI

**A influência do tratamento cirúrgico do
refluxo gastroesofágico em pacientes com
estenose de traqueia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Ivan Cecconello

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bianchi, Edno Tales

A influência do tratamento cirúrgico do refluxo
gastroesofágico em pacientes com estenose de
traqueia / Edno Tales Bianchi. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Ivan Cecconello.

Descritores: 1.Estenose traqueal 2.Refluxo
gastroesofágico 3.Fundoplicatura 4.Transtornos da
motilidade esofágica 5.Doenças do esôfago 6.Doenças da
traqueia

USP/FM/DBD-270/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A meus pais **Vicente** e **Edna**, que sempre estiveram a meu lado e incentivaram-me em todas as etapas de minha formação. Sem eles, nada disso seria possível.

A **Ana Luisa**, minha esposa e companheira, que me fez perceber que o mundo é mais colorido.

A meu irmão **José Flavio**, exemplo de dedicação em várias fases de minha vida

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Ivan Ceconello, mais do que Professor Titular da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, meu orientador e meu real professor em vários aspectos da, já há vários anos. Personalidade iluminada que sempre ensinou a pensar no futuro e como nos prepararmos para o que há de vir.

Ao professor Dr. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, por ter me mostrado todos os caminhos deste longo trabalho e por ser um exemplo vivo de que trabalhando em conjunto é possível ir mais longe. Sem ele, esta tese não seria possível.

Ao professor Dr. Rubens Sallum, chefe do Serviço de Cirurgia do Esôfago do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, uma pessoa sempre disponível para ajudar em qualquer assunto e sempre empenhado em fazer com que nosso Serviço caminhe cada vez melhor.

Aos professores titulares das Disciplinas de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Coloproctologia e Transplante do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, professor Luiz Augusto Carneiro de D'Albuquerque, professor Sergio Nahas e, novamente o professor Ivan Ceconello, por trabalharem continuamente para que este hospital seja o melhor centro de formação e tratamento de doenças do aparelho digestivo.

Aos amigos do Serviço de Cirurgia do Esôfago do HC, Dr. Julio Mariano, Dr. Francisco Seguro, Dr. Andre Duarte, Dr. Valter Felix, Dr. Ricardo Abdalla pelo companheirismo e ensinamentos. Em especial, ao Dr. Ary, por ser um dos responsáveis diretos para que este trabalho exista e ao Dr. Sergio, um grande amigo que me apoiou em vários aspectos e momentos da vida.

A todos da Pós-Graduação, em especial, ao Dr. Jukemura pelos sábios conselhos em momentos importantes e à Sra. Vilma Liberio, por todo apoio nesta jornada.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Nos demais aspectos formais, procurou-se seguir o *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*, editado pela Divisão de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo ¹. No entanto, essa publicação foi utilizada de forma crítica, como fonte de referência, sem entendê-la como uma norma a ser obedecida rigidamente. Desta forma, foram realizadas adaptações para adequar o formato final do trabalho às preferências e convicções do autor.

¹ Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	10
3 MÉTODO	12
3.1 Análise da prevalência do refluxo gastroesofágico em pacientes com estenose de traqueia	13
3.1.1 Casuística	14
3.1.2 Avaliação funcional do esôfago	15
3.1.2.1 Técnica de manometria esofágica	15
3.1.2.2 Técnica de pHmetria esofágica ambulatorial de 24 h	16
3.1.2.3 Avaliação morfológica do trato digestivo superior	18
3.1.2.4 Avaliação de sintomas	18
3.2. Avaliação do efeito do tratamento do RGE na estenose traqueal	19
3.2.1 Casuística	19
3.2.2 Tratamento do RGE	22
3.2.3 Tratamento da estenose de traqueia	24
3.2.4 Análise estatística	24
4 RESULTADOS	27
4.1 Análise da prevalência do RGE na estenose de traqueia	28
4.1.1 Manometria esofágica	28
4.1.2 pHmetria esofágica ambulatorial de 24 h	30
4.1.3 Estudo dos sintomas	32

4.1.4	Resultados dos exames endoscópicos.....	34
4.2	Avaliação do efeito do tratamento do RGE no resultado da estenose de traqueia	35
4.2.1	Comparação entre grupos	35
4.2.2	Comparação entre grupos após análise estatística específica.....	38
4.2.2.1	Fundoplicatura versus Omeprazol	38
4.2.2.2	Omeprazol versus observação.....	41
4.2.2.3	Fundoplicatura versus observação (sem RGE).....	43
5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÃO	55
7	ANEXOS	57
8	REFERÊNCIAS.....	66

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EIE	Esfíncter Inferior do Esôfago
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC95%	Intervalo de confiança que inclui 95% dos resultados (em inglês, 95%CI)
IMC	Índice de Massa Corpórea
PSM	Propensity Score Match
TQT	Traqueostomia
RGE	Refluxo Gastroesofágico

FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma dos pacientes no estudo	20
Figura 2 -	Distribuição dos desfechos de acordo com os grupos	37
Figura 3 -	Gráfico de dispersão pré e pós aplicação do propensity score match e Tabela com regressão logística na comparação entre os grupos fundoplicatura e omeprazol	40
Figura 4 -	Gráfico de dispersão pré e pós aplicação do propensity score match e Tabela com regressão logística na comparação entre os grupos Observação (sem RGE) e Omeprazol.....	42
Figura 5 -	Gráfico de dispersão pré e pós aplicação do propensity score match e Tabela com regressão logística na comparação entre os grupos Fundoplicatura versus observação (sem RGE).....	44

TABELAS

Tabela 1 -	Valores de Referência da Manometria esofágica	16
Tabela 2 -	Valores de referência utilizados para pHmetria esofágica de 24 horas	17
Tabela 3 –	Resultado dos exames de manometria esofágica	29
Tabela 4 -	Resultados dos exames de pHmetria de 24h	30
Tabela 5 -	Características do Refluxo Supraesofágico	31
Tabela 6 -	Frequência dos sintomas em pacientes estratificados pela pHmetria	33
Tabela 7 -	Dados demográficos dos pacientes mostrando frequências distribuídas por grupos	36
Tabela 8 -	Dados demográficos dos pacientes mostrando frequências e resultados distribuídos por grupos após a aplicação do Propensity Score Match entre os grupos Fundoplicatura x Omeprazol	39
Tabela 9 -	Dados demográficos dos pacientes mostrando frequências e resultados distribuídos por grupos após a aplicação do Propensity Score Match entre os grupos Observação (sem RGE) e Omeprazol	41
Tabela 10 -	Dados demográficos dos pacientes mostrando frequências e resultados distribuídos por grupos após a aplicação do Propensity Score Match entre os grupos Fundoplicatura versus observação (sem RGE)	43

RESUMO

Bianchi ET. *A influência do tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico em pacientes com estenose de traqueia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Objetivo: Analisar o impacto do tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico na condução aos pacientes com estenose de traqueia.

Métodos: Estudo retrospectivo, incluindo 175 pacientes com estenose traqueal benigna submetidos à manometria esofágica e estudo de pHmetria de 24 horas. Os pacientes com pHmetria alterada foram tratados com funduplicatura laparoscópica a Nissen ou clinicamente (omeprazol 80mg / dia, por via oral). Pacientes com pHmetria normal foram seguidos. Após 24 meses de acompanhamento, o desfecho foi considerado satisfatório se a estenose traqueal pudesse ser gerenciada por ressecção, sem necessidade de mais dilatação ou decanulação definitiva. Os grupos foram comparados usando propensity score matching (PSM), e significância estatística assumida para $p < 0,05$. **Resultados:** Foi encontrada pHmetria alterada em 74 pacientes (42,3% do total), e que apenas 22 (12,6%) apresentaram pirose e regurgitação, sintomas típicos de refluxo gastroesofágico. O acompanhamento foi concluído em 124 pacientes (20 submetidos à funduplicatura, 32 receberam omeprazol e 72 foram observados). O resultado do tratamento da estenose traqueal no grupo da funduplicatura foi semelhante ao grupo de observação (OR 1; $p = 0,99$) e superior ao grupo omeprazol (OR 5,31; $p = 0,03$). O grupo de observação (sem RGE) apresentou melhor resultado da estenose em comparação aos tratados com omeprazol (OR 3,54; $p = 0,02$). **Conclusões:** O resultado da estenose das vias aéreas foi superior após funduplicatura laparoscópica em comparação ao tratamento médico com omeprazol e foi semelhante aos pacientes sem refluxo. Um estudo randomizado prospectivo é necessário realizar.

Descritores: Estenose traqueal; Refluxo gastroesofágico; Funduplicatura; Transtornos da motilidade esofágica; Doenças do esôfago; Doenças da traqueia.

ABSTRACT

Bianchi ET. *The influence of surgical treatment of gastroesophageal reflux in patients with tracheal stenosis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Objective: This study focuses on the impact of anti-reflux surgery in the outcome of tracheal stenosis. **Methods:** Retrospective study including 175 patients with benign tracheal stenosis who underwent esophageal manometry and dual probe 24-hour ambulatory esophageal pH study. Patients with abnormal pH study were managed either by laparoscopic modified Nissen fundoplication or medically (omeprazole 80mg/day, orally). Patients with normal pH study were observed. After a 24-month follow-up, the outcome was considered satisfactory if tracheal stenosis could be managed either by resection, no need for further dilatation or definitive decannulation. The management groups were compared using propensity score matching (PSM), and statistical significance assumed for $p < 0.05$. **Results:** An abnormal pH study was found in 74 (42.3%), and 12.6% had typical GER symptoms. Follow-up was completed in 124 patients (20 had fundoplication, 32 received omeprazole, and 72 were observed). The outcome of the tracheal stenosis in the fundoplication group was similar to the observation group (OR 1; $p = 0.99$), and better than in the omeprazole group (OR 5.31; $p = 0.03$). The Observation (no GER) group had a better outcome of the stenosis compared to those treated with omeprazole (OR 3.54; $p = 0.02$). **Conclusions:** The outcome of the airway stenosis was superior after laparoscopic fundoplication compared to medical treatment with omeprazole, and was similar to patients without GER. A prospective randomized trial is warranted.

Descriptors: Tracheal stenosis; Gastroesophageal reflux; Fundoplication; Esophageal motility disorders; Esophageal diseases; Tracheal diseases.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A traqueia é um importante órgão que provê a insuflação e desinsuflação das vias aéreas por meio de seu lúmen. As doenças traqueais são de difícil tratamento, podendo se transformar em verdadeiros desafios e, geralmente, acabam levando à obstrução e insuficiência respiratória como na estenose traqueal e traqueomalácia ⁽¹⁻⁴⁾.

Usualmente a estenose traqueal ocorre em razão da a intubação prolongada ou lesão traqueal externa, como no trauma ⁽²⁾. O aumento progressivo de pacientes submetidos a tratamento ventilatório prolongado por meio de intubação orotraqueal, nasotraqueal ou tubos de traqueostomia tem levado a lesões iatrogênicas da laringe e traqueia, em graus variáveis e, muitas vezes, de difícil solução.

A estenose de traqueia é definida quando há uma diminuição de seu lúmen em 10% ou mais, evidenciada por métodos de imagem (tomografia computadorizada) ou traqueoscopia ⁽⁴⁾.

Na década de 1970, a estenose traqueal pós-intubação apresentava uma incidência entre 12% e 20%, diminuindo entre 4% e 8% na década de 1980 ⁽³⁾. O tempo de intubação é um indicador importante para estenose. Pode-se encontrar uma incidência de estenose traqueal entre 5% e 6% nos pacientes intubados por mais de 8 dias ^(5, 6). Os estudos prospectivos mais recentes apresentam uma incidência de estenose traqueal após intubação

entre 10% e 19%, e que estenoses significativas ocorrem em 1% dos pacientes ⁽⁷⁾.

A etiologia da estenose traqueal pode ser classificada, de acordo com sua fisiopatologia em traumática, infecciosa, inflamatória, neoplásica e iatrogênica ⁽³⁾ A causa mais comum de estenose de traqueia em adultos é iatrogênica, por lesão após intubação ⁽³⁾. As causas menos comuns são:

- Inflamatórias: granulomatose de Wegener, policondrite, amiloidose, lúpus, entre outras.;
- Infecciosas: tuberculose, difteria;
- Neoplásicas: sendo mais comum o carcinoma de células escamosas e depois o da tireoide;
- Traumáticas: traumatismos mecânicos, lesões por produtos químicos, etc.

A fisiopatologia da estenose traqueal envolve diversos fatores, entretanto, a lesão inicial da mucosa (hiperemia e edema) é seguida por um processo inflamatório reparador e, posteriormente, estreitamento cicatricial do lúmen ⁽³⁾.

Os principais fatores que predis põem à lesão da mucosa respiratória no nível do anel cricoide são ^(3, 8):

- Tempo de intubação traqueal;
- Antecedentes de intubação traqueal difícil ou traumática;
- Intubações repetidas;

- Material da cânula de intubação;
- Efeito pistão (caracterizado por uma inadequada fixação da cânula e pelos movimentos espontâneos do paciente);
- Intubação demasiadamente alta, com a ponta do tubo no terço superior da traqueia;
- Infecção do trato respiratório superior; e
- Inadequado manuseio pela enfermagem

A pressão de perfusão capilar da mucosa traqueal (entre 20 e 40 mmHg) é o aspecto crucial para o entendimento fisiopatológico da lesão da mucosa. Toda vez que o tubo traqueal ocasionar pressão na mucosa superior à sua pressão de perfusão capilar (tubo mal posicionado ou balonete do tubo traqueal muito insuflado), poderão ocorrer necrose isquêmica e ulceração da mucosa. As ulcerações irão confluir na fase seguinte, levando a uma necrose estromal profunda e pericondrite após, aproximadamente, 96 horas. A condrite propiciará a necrose da cartilagem. Quando o processo agressor é removido no estágio de pequena ou moderada erosão, a regeneração da mucosa ocorre normalmente. Entretanto, situações de cicatrização incompleta favorecerão o aparecimento de metaplasia escamosa do epitélio ciliado normal. Ulcerações mais extensas cicatrizam por segunda intenção com formação de granulações e progressivamente de granuloma. Nos casos com lesões extensas, há a formação de tecido fibroso que pode evoluir para lesão cicatricial contraída.

Esta sequência é a base fundamental do desenvolvimento da estenose subglótica e estenose posterior da glote ^(9, 10).

O tubo traqueal oral ou nasal sempre repousa e exerce pressão sobre a região posterior da laringe, local onde se localizam os três maiores sítios de lesão na mucosa ^(3, 9):

- Cartilagem aritenóide (acometida na superfície medial, processo vocal e articulação cricoaritenóidea);
- Glote posterior (acometida na região interaritenóidea);
- Cartilagem cricóide (acometida na superfície anterior da lâmina posterior).

As estenoses pós-intubação da via aérea central são de difícil tratamento e, frequentemente, demandam múltiplas intervenções para sua correção. O tratamento das estenoses traqueais e laringo-traqueais irá depender do grau de acometimento, extensão e localização da lesão na via aérea, bem como do estado clínico do paciente. O tratamento inclui as ressecções e reconstruções primárias, dilatações e endopróteses ⁽⁴⁾.

Nos adultos, além dos cuidados inadequados com a intubação orotraqueal prolongada nas UTIs, a realização indiscriminada de traqueostomia por técnica inadequada e a manutenção de via aérea por meio de cricotireoidostomia cirúrgica por períodos prolongados também são fatores que contribuem para o aumento de pacientes com estenose de traqueia de difícil resolução, por complicar uma eventual abordagem cirúrgica ⁽⁴⁾.

A correção cirúrgica mais utilizada é a ressecção subglótica descrita por Pearson ⁽¹²⁾, que é um procedimento complexo pela proximidade da laringe e cujos resultados têm sido satisfatórios do ponto de vista funcional (preservação da voz, resolução da dispneia) ^(12, 13). A laringofissura é um procedimento de maior complexidade que requer enxertia de cartilagem costal autóloga para ampliação do diâmetro laringo-traqueal, traqueostomia e tubo T de Montgomery em posição transglótica por aproximadamente, 2 anos ^(14, 15). Após este período, a decanulação pode ser realizada com sucesso na quase totalidade dos pacientes adultos e pediátricos ⁽¹⁶⁾.

Um aspecto pouco investigado em portadores de estenoses traqueais e laringo-traqueais é o papel do refluxo gastroesofágico (RGE). Isto inclui os pacientes com estenoses complexas situadas na via aérea central alta (subglote e traqueia proximal), e nos submetidos a ressecções traqueais, laringotraqueais e laringofissuras.

O refluxo gastroesofágico (RGE) figura dentre os fatores imputados nas recidivas pós-cirúrgicas das correções de estenoses traqueais altas e na presença de estenose idiopática ⁽¹⁷⁾. Estudos experimentais demonstraram que a associação de sais biliares conjugados e pepsina na presença de ácido são os de maior potencial lesivo à laringe e à traqueia ⁽¹⁸⁾. Por conseguinte, vem-se sugerindo que a supressão ácida possa ser capaz de prevenir estenose inflamatória na subglote e minimizar as lesões em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos na laringe ^(19, 20).

Ao contrário da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) usual, a presença de sintomas digestivos é menos frequente nos pacientes com

manifestações atípicas de RGE. Estudos realizados em doentes com RGE e manifestações otorrinolaringológicas revelou que apenas 43% apresentavam sintomas típicos de refluxo quando tinham pHmetria com resultado positivo para RGE ⁽²¹⁾. Em asmáticos, isso ocorre em 51% dos pacientes ⁽²²⁾. Já em um estudo com pacientes com estenose de traqueia idiopática, menos de 20% dos pacientes apresentavam sintomas típicos de refluxo quando apresentavam RGE ⁽²³⁾.

A partir do pressuposto que a presença de sintomas típicos de refluxo, como pirose e regurgitação, é um mau fator preditor da presença de RGE em pacientes com manifestações respiratórias, faz-se necessária a avaliação da funcional do esôfago por meio de exames nestes pacientes para detecção de RGE patológico ⁽²⁴⁾.

A manometria esofágica é um método consagrado de avaliação funcional capaz de fornecer dados precisos sobre a motilidade esofágica, como o funcionamento do corpo e do esfíncter inferior do esôfago ⁽²⁵⁾. A manometria é capaz de fornecer importantes subsídios diagnósticos, sobretudo quando seus dados são interpretados em conjunto com a avaliação clínica e exames morfológicos, tais como endoscopia digestiva alta e radiologia contrastada do esôfago, estômago e duodeno.

A pHmetria ambulatorial de 24 horas com dois eletrodos é o método mais utilizado na detecção e quantificação de RGE ácido em pacientes, tanto com sintomas típicos ou atípicos de refluxo. Foi demonstrado anteriormente ⁽²⁶⁾, que o achado de RGE patológico à pHmetria ocorre em cerca de um terço dos pacientes com manifestações respiratórias e sem

sintomas digestivos, e que a hipotonia do esfíncter inferior do esôfago ocorre em apenas 30% destes pacientes ⁽²⁶⁾. Mais recentemente, o advento da impedância-pHmetria tornou possível a investigação de refluxo não ácido, cujo potencial lesivo sobre a mucosa aerodigestiva também tem sido considerado ⁽²⁷⁾. A coexistência de refluxo faringolaríngeo é um fator importante na gênese das manifestações respiratórias persistentes, em particular, das reestenoses após laringofissura destes pacientes, comprometendo assim os resultados pós-operatórios ^(28, 28, 29).

Estudos anteriores realizados no Brasil em pacientes com asma ^(30, 31), fibrose pulmonar idiopática ⁽³²⁾ e candidatos ao transplante pulmonar ⁽³³⁾ revelaram algumas similaridades entre os achados, sobretudo, no que tange ao perfil motor e ao padrão de RGE ácido, sugerindo, assim, a possibilidade de correlação entre manifestações respiratórias e o achado de RGE patológico.

Como visto, a correlação de doença do refluxo gastroesofágico e doenças respiratórias já é estudada ^(30, 31, 32, 33). Mas ao focar na estenose de traqueia, encontram-se apenas algumas publicações iniciais ^(21, 34, 35, 36) seguidas de um hiato no estudo da correção do refluxo, como fator de melhora no tratamento da estenose benigna de traqueia.

Bain et al. em 1983 ⁽³⁴⁾, foram os primeiros a descrever um caso isolado de sucesso, relataram um caso de melhora da estenose de traqueia após tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico. Little et al. ⁽³⁵⁾, em 1985, demonstraram em experimento com cães, que a exposição de

conteúdo ácido derivado do estômago na traqueia em um modelo de estenose traqueal fez piorar a lesão.

Um marco dos estudos de correlação entre RGE e estenose de traqueia veio em 1991 com Kauffman et al. ⁽²¹⁾. Realizaram pHmetria esofágica em uma série de pacientes com uma miscelânea de doenças respiratórias. De todos os pacientes do estudo, havia 32 com estenose de traqueia e foi encontrada alteração em 75% destes, inferindo uma prevalência aumentada nesta população.

Em 1998, Toohill et al. ⁽³⁶⁾ revolucionaram o modo de ver o paciente com estenose de traqueia. Realizaram pHmetria em 12 pacientes com esta doença traqueal e 34 voluntários, independente de sintomas, foi identificada prevalência aumentada de refluxo nos doentes com estenose de traqueia.

Depois dessa fase inicial de estudos no assunto, houve alguns estudos de investigação de refluxo com pepsina em pacientes com estenose de traqueia e alguns em modelo animal ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾, mas percebeu-se uma carência de estudos clínicos nos últimos 10 anos.

Conforme citado até agora, há poucas evidências que pacientes com estenose de traqueia possam apresentar incidência aumentada de refluxo gastroesofágico, mesmo sem sintomas típicos. Assim sendo, este mesmo refluxo pode ser um fator agravante no tratamento desta doença e talvez o tratamento adequado de tal situação possa melhorar o desfecho do tratamento de traqueia.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Analisar o impacto do tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico na condução dos pacientes com estenose de traqueia. Os objetivos foram:

- Avaliar a prevalência e as características do RGE em uma população de pacientes portadores de estenose traqueal benigna
- Avaliar o impacto do tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico na resolução da estenose de traqueia.

3 MÉTODO

3 MÉTODO

3.1 Análise da Prevalência do Refluxo Gastroesofágico em Pacientes com Estenose de Traqueia

Este estudo retrospectivo incluiu pacientes com estenose benigna das vias aéreas (pós-intubação, idiopática e estenose recidivada pós-resssecção prévia) atendidos no ambulatório de Cirurgia Traqueal e Vias Aéreas da Divisão de Cirurgia Torácica do Instituto do Coração (InCor-Hospital das Clínicas) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre agosto de 2011 e maio de 2017, que foram submetidos a avaliação funcional do esôfago no laboratório de investigação de Função Esofágica (LIFE - Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, HCFMUSP).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital (Incor e Instituto Central, sendo respectivos números na Cappesq 1.195.397 e 1.684.969). Os pacientes assinaram Termo de Consentimento Informado fornecido pelo hospital para procedimentos diagnósticos e cirúrgicos.

3.1.1 Casuística

Foram estudados 175 pacientes, sendo 106 do sexo masculino e 69 do feminino. A idade variou entre 13 e 85 anos (mediana de 38,5 anos). O índice médio de massa corporal (IMC) de toda a coorte foi de $26,9 \pm 4,7 \text{ kg / m}^2$.

Os critérios de inclusão para este estudo foram:

- presença de estenose traqueal alta (extremidade proximal da estenose localizada a 4 centímetros das cordas vocais);
- estenose em fundo cego (Myer-Cotton grau 4);
- estenose traqueal recidivada refratária à dilatação definida, como a necessidade de três ou mais sessões de dilatação;
- estenose traqueal recidivada detectada e diagnosticada dentro de 5 anos após a ressecção traqueal.

Do estudo, foram excluídos pacientes com cirurgia antirrefluxo prévia, esofagectomia ou gastrectomia.

A maioria dos pacientes apresentava história prévia de intubação orotraqueal (86,8%) com duração mediana de 17,1 dias. A localização da estenose foi traqueal em 61 (34,8%), subglótica em 94 (53,7%) e laringotraqueal em 20 (11,4%). A extensão mediana da estenose foi 2,6 centímetros. A reestenose traqueal ocorreu em 42 (27,4%) de todos os pacientes. Havia 145 (82,8%) pacientes com traqueostomia, 75 (42,8%) deles tiveram ressecção prévia (42 ressecções traqueais padrão; 23 laringofissuras 10 ressecções subglóticas).

3.1.2 Avaliação funcional do esôfago

3.1.2.1 Técnica de manometria esofágica

Após jejum de 6 horas, com o paciente em posição sentada e anestesia tópica da rinofaringe com lidocaína à 1% seguida de lidocaína gel. O cateter perfundido de oito canais de pressão (quatro canais radiais distais e quatro distando 5 cm) foi introduzido pelo nariz até a rinofaringe, sendo avançado até à hipofaringe, esôfago e estômago (60cm das narinas) com o auxílio de deglutições úmidas (água). Uma vez passado o cateter, o paciente foi posicionado na mesa de exame com a cabeça levemente elevada. A seguir, o cateter foi conectado ao sistema de manometria (Multiplex II, Alacer Biomédica, São Paulo) e perfundido por alguns minutos para repleção dos canais do cateter. Procedia-se, então, com a técnica usual de manometria esofágica, ou seja, a retirada lenta do mesmo a intervalos de 5-10mm. Os segmentos avaliados foram:

- esfíncter inferior do esôfago (EEI): medida a pressão respiratória média e expiratória máxima do esfíncter esofagiano inferior, bem como sua localização, extensão e relaxamento.
- corpo esofágico (CE): peristalse, amplitude média e duração das ondas propagadas no segmento distal (3cm do limite superior do EIE) durante 10 deglutições úmidas de água.
- esfíncter superior do esôfago (ESE): localização, extensão, pressão de repouso (tônus), relaxamento.

Os valores normais utilizados foram os descritos nos dados da Tabela 1.

Tabela 1 - Valores de Referência da Manometria esofágica ⁽⁴⁷⁾

PARÂMETRO	VALORES NORMAIS
Pressão expiratória média do EIE(mmHg)	24 $\pm$ 10
Corpo esofágico—amplitude distal (mmHg)	62 $\pm$ 29
Corpo esofágico—duração (seg)	2,8 $\pm$ 0,8
Corpo esofágico—velocidade (cm/seg)	3,5 $\pm$ 0.9
Pressão ESE (mmHg)	73 $\pm$ 29

Os dados da manometria (extensão e tônus dos esfíncteres, amplitude da peristalse do corpo esofágico proximal e distal, presença de distúrbio motor primário ou secundário) foram, posteriormente, correlacionados com idade, sexo e sintomas.

3.1.2.2- Técnica de pHmetria esofágica ambulatorial de 24 h

Foi realizada com cateter de dois eletrodos de antimônio (Alacer Biomédica, São Paulo) passado por via nasoesofagica, após a manometria, sendo o eletrodo distal posicionado 5 cm acima do limite superior do esfíncter inferior do esôfago, previamente determinado pela manometria. O proximal ficou situado 15 cm cranialmente. O eletrodo foi conectado a um aparelho de registro de pH portátil (AL3, Alacer Biomédica, São Paulo), permanecendo com o paciente por 24 horas consecutivas, sendo solicitado

ao paciente que anotasse os horários de refeições e decúbito em diário. Ao término do período de registro, o paciente retornava ao laboratório, o cateter era removido, transferindo-se os dados para o computador, contendo o programa de análise dos dados (AL3, Alacer Biomédica, São Paulo). Os parâmetros analisados na pHmetria de 24 horas e o escore utilizado estão descritos nos dados da Tabela 2.

Tabela 2 - Valores de referência utilizados para pHmetria esofágica de 24 horas

PARÂMETRO	VALORES NORMAIS
Número episódios de RGE	46,9
% tempo total (pH<4)	4,5%
% tempo ortostatismo (pH<4)	8,4%
% tempo decúbito (pH<4)	3,5%
Episódios de RGE > 5 minutos	3,5
Episódio de RGE mais longo	19,8 minutos
Escore (<i>DeMeester</i>)	14,7

Fonte: Modificado de DeMeester ⁽⁴²⁾, conforme Jamieson ⁽⁴³⁾

* valor normal de episódios de refluxo no esôfago proximal = zero.

Os dados coletados da pHmetria (escore de DeMeester, % exposição esôfago distal ao ácido, % tempo em ortostatismo, % tempo em posição supina, frequência dos episódios e número de episódios com duração

prolongada, número de episódios de refluxo supraesofágico) foram correlacionados com idade, IMC, sintomas e dados da manometria.

3.1.2.3 Avaliação morfológica do tubo digestivo superior

A avaliação morfológica do tubo digestivo superior constou de endoscopia digestiva alta. Foi realizado em alguns pacientes quando da detecção de alterações funcionais à manometria e pHmetria de 24 horas. Ou seja, o critério para realização do exame endoscópico foi quando o paciente era candidato a tratamento cirúrgico do refluxo, quando não respondia a tratamento clínico para DRGE ou quando apresentava algum sintoma fora do esperado (disfagia).

3.1.2.4- Avaliação de sintomas

Rotineiramente, os pacientes quando eram submetidos ao exame de manometria respondiam a questionário de sintomas presentes naquele período. O paciente respondia apenas as opções “sim” e “não”, não sendo possível aferir intensidade. Os dados ficaram registrados em prontuário.

Os sintomas pesquisados no questionário foram:

- sintomas digestivos: pirose, regurgitação e disfagia
- sintomas respiratórios: dispneia, estridor e disfonia

A ocorrência dos sintomas foi correlacionada com idade, sexo, IMC, dados da pHmetria e manometria.

3.2 Avaliação do Efeito do Tratamento do RGE na Estenose Traqueal

Após a análise da prevalência de RGE na população estudada, os pacientes seguiram o fluxo de atendimento no hospital. Os identificados com refluxo gastroesofágico foram tratados desta condição. Todos pacientes seguiram tratamento da doença traqueal e foram acompanhados, como descrito a seguir.

3.2.1 Casuística

Para esta fase do estudo 124 pacientes foram considerados, conforme a figura 4. Sendo excluídos 51 pacientes, pois não foi possível manter o seguimento. Dos 124 pacientes que foram seguidos, 72 apresentavam pHmetria normal e 52 tinham alterações neste exame.

Antes de seguir para o tratamento da estenose de traqueia, os pacientes que apresentaram RGE diagnosticado na pHmetria receberam tratamento para tal condição, que pode ter sido por cirurgia de hiatoplastia com funduplicatura ou tratamento medicamentoso.

Assim sendo, todos os pacientes foram alocados em três grupos para análise do impacto do tratamento do refluxo no resultado do tratamento da traqueia (Figura 1) conforme segue:

- Funduplicatura (tratamento cirúrgico) - pacientes com refluxo patológico, de acordo com os resultados do estudo de pHmetria

que foram considerados para tratamento cirúrgico do refluxo, conforme rotina do grupo (item 2.2)

- Omeprazol (tratamento clínico) - os pacientes com RGE patológico, detectados pelo estudo de pHmetria que não foram selecionados para a fundoplicatura, receberam omeprazol (40 mg duas vezes por via oral), independentemente da presença de sintomas gastrointestinais típicos.
- Observação (Sem Refluxo) - pacientes com um estudo normal de pHmetria de 24 horas foram submetidos a observação durante o período do estudo.

Fonte: O pesquisador

Figura 1 – Fluxograma dos pacientes no estudo

Após a abordagem inicial do RGE, seguiram tratamento da estenose de traqueia (item 3.2.2) e foram reavaliados após 2 anos para verificar seu resultado.

Neste momento da reavaliação, o desfecho do tratamento foi avaliado. Para a análise estatística, o desfecho foi convencionado como dois possíveis: favorável e desfavorável. A descrição de cada um segue abaixo:

- favorável:
 - o paciente apresentava uma estenose estável assintomática que não exigia dilatação;
 - a estenose traqueal estabilizada permitia decanulação; e
 - foram submetidos à ressecção traqueal com sucesso.
- desfavorável:
 - nenhum dos resultados acima foi alcançado, após a conclusão do período de acompanhamento.

Os pacientes foram comparados quanto à idade, sexo, IMC, escore de DeMeester, sintomas típicos de RGE, hipotonia de EIE, presença de traqueostomia ou ressecção prévia. Foram comparados também quanto ao tipo de tratamento recebido da estenose de traqueia na instituição (descritos no item 2.3) e quanto ao desfecho apresentado da doença traqueal, após 2 anos de tratamento.

3.2.2 Tratamento do RGE

Pacientes com pH normal do esôfago foram acompanhados e o resultado da estenose traqueal foi registrado. Todos os pacientes com uma pHmetria esofágica anormal receberam tratamento médico para DRGE com inibidores da bomba de prótons (IBP) (omeprazol 40mg 2x ao dia), independente da presença de sintomas típicos do trato digestivo superior.

Os pacientes com refluxo patológico na pHmetria foram discutidos em reunião multidisciplinar (equipe de Cirurgia do Esôfago e Cirurgia Torácica) para consideração do tratamento cirúrgico do RGE. Os critérios utilizados para seleção do tratamento cirúrgico da DRGE foram os mesmos para qualquer paciente regular, conforme seguido no serviço.

Os critérios incluem: presença de complicações do refluxo (esofagite erosiva grave, Barret), sintomas típicos em pacientes jovens ou falha do tratamento clínico associado ao consentimento do paciente(44).

Critérios de exclusão para fundoplicatura incluíram comorbidades graves (por exemplo, Diabetes tipo 1, condição cardiovascular grave, insuficiência renal, asma ou DPOC).

Aqueles considerados não elegíveis para fundoplicatura laparoscópica foram mantidos com IBP durante todo o período de acompanhamento. Todos os pacientes nos dois grupos de tratamento foram acompanhados por mais de 2 anos, após o início do tratamento.

O tratamento cirúrgico para o refluxo foi a hiatoplastia associada a funduplicatura a Nissen por videolaparoscopia. Tal procedimento é descrito pormenorizado no Anexo A.

No seguimento pós-operatório, todos os pacientes seguiram com dieta líquida por uma semana, seguidos de mais 7 dias de dieta pastosa e dieta leve após esse período. Rotineiramente, foi pesquisada disfagia de maneira clínica no ambulatório.

Em relação à cirurgia de funduplicatura, todos os pacientes receberam alta no segundo dia pós-operatório. Não houve nenhuma intercorrência ou necessidade de intervenção precoce.

Um dos pacientes apresentou disfagia tardia que necessitou de re-intervenção após 18 meses. O achado intraoperatório foi de rotação da funduplicatura. Não houve complicação na reoperação e o paciente melhorou da disfagia. Este paciente em questão teve desfecho satisfatório do tratamento da traqueia e o exame de pHmetria realizado após os dois procedimentos foi negativo para refluxo.

Nos pacientes submetidos à funduplicatura, o omeprazol foi retirado 2 meses após a cirurgia e um novo estudo de motilidade esofágica e pHmetria foi realizado após 6 meses da operação, o que confirmou a efetividade de todas as cirurgias na contenção do refluxo.

Os pacientes tratados com omeprazol receberam medicação gratuita fornecida pelo hospital. A adesão ao tratamento foi verificada bimestralmente durante as visitas ao ambulatório.

3.2.3 Tratamento da Estenose de Traquéia

Todos os três grupos seguiram o tratamento habitual da estenose de traqueia determinado pela equipe de Cirurgia Traqueal e Vias Aéreas da Divisão de Cirurgia Torácica do Instituto do Coração (InCor-Hospital das Clínicas) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O tratamento pode ser dividido entre dilatação da estenose, ressecção traqueal, colocação de tubo T de silicone ou uso de endoprótese. A dilatação foi realizada em 48 (27,4%) pacientes (0,9 dilatações / paciente). O stent (prótese traqueal) foi realizado em 160 pacientes (69,7%). O tubo Montgomery T foi utilizado em 122 (69,7%; 88 infraglóticos e 34 transglóticos) e o stent Dumon em 38 (21,7%).

Estes dados também foram usados para comparação entre os pacientes conforme citado anteriormente.

3.2.4 Análise estatística

Os dados foram recuperados dos prontuários médicos dos pacientes e coletados por dois pesquisadores. Os dados coletados foram inseridos no Microsoft Excel® e transferidos, posteriormente, à plataforma RedCap® (RedCap® versão 7. 6.10, Vanderbilt University, Nashville, TN 2018).

A análise descritiva dos dados numéricos foi representada como média e desvio padrão. Os dados categóricos são representados como frequências e porcentagens. Para comparação de várias proporções e variância entre os três grupos, foram utilizados o Qui-quadrado e ANOVA. O

nível de significância foi $p < 0,05$. Foi realizada correção de Bonferroni para confirmar as diferenças.

No entanto, para análise entre os grupos de tratamento, a comparação foi realizada em pares (fundoplicatura x omeprazol, fundoplicatura x observação, omeprazol x observação). Um teste de Fisher foi realizado para variáveis categóricas. Para variáveis contínuas, a diferença estatística entre os grupos foi calculada pelo teste t de Mann-Whitney e Brunner-Munzel.

Para mitigar os efeitos da desigualdade da amostra, a comparação entre os grupos foi realizada pelo algoritmo “propensity score matching (PSM)” pelo algoritmo “vizinhos mais próximos” (45). As variáveis utilizadas no pareamento foram previamente selecionadas pelos testes de Levene e Kruskal-Wallis às variáveis contínuas e pelo Qui-quadrado às variáveis categóricas, considerando os três grupos (Fundoplicatura, Observação e Omeprazol). As variáveis, que apresentaram significância estatística nesta primeira etapa, foram utilizadas no método forward STEP-AIC em cada pareamento. As variáveis utilizadas no PSM foram escolhidas pelo critério de Akaike(46) e foram DeMeester Score, Idade e IMC, por apresentarem significância e estarem presentes em todos os pares. A qualidade do emparelhamento foi verificada, usando gráficos de densidade de distância. A comparação dos grupos foi realizada por regressão logística, utilizando o método stepwise-forward. Todas as análises do PSM usaram o software da equipe SPSS 21 para Windows e R Core versão 3.4.1 (R Foundation for

Statistical Computing, Viena, Áustria). A significância estatística foi assumida para valores de p menores que 0,05.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Os resultados do estudo são apresentados em duas seções; a primeira, é referente à análise da prevalência do RGE e a segunda à avaliação do efeito do tratamento do RGE no resultado da estenose de traqueia.

4.1 Análise da prevalência do RGE na estenose de traqueia

4.1.1 Manometria esofágica

Dos 175 pacientes participantes nesta fase do estudo, seis tinham dados incompletos de manometria e estes dados não puderam ser usados para análise nesta parte.

Motilidade esofágica alterada foi encontrada em 63 pacientes (37,3% do total). Esfíncter inferior do esôfago hipotônico foi a alteração mais frequente, estava presente em 42 pacientes (67,1% dos pacientes com alterações motoras). Anormalidades motoras do corpo esofágico foram encontradas em 28 pacientes (44,4%), sendo especificamente 20 com hipocontratilidade distal do corpo esofágico; cinco hipercontratilidade do esôfago distal; um distúrbio inespecífico da motilidade; um espasmo difuso do esôfago e um esfíncter esofágico superior hipertônico. A presença de

motilidade esofágica alterada nesta coorte não foi afetada por idade, sexo ou IMC ($p = 0,504$; $p = 0,435$ e $p = 0,59$, respectivamente).

Quanto aos valores numéricos das pressões, os dados da Tabela 3 mostram a média das medidas encontradas.

Tabela 3 - Resultado dos exames de manometria esofágica. Valores expressos em médias $\pm$ desvio padrão

Manometria esofágica (n=169)	Medidas	Valores Normais*
Média da extensão do esfíncter inferior do esôfago (mmHg)	35 $\pm$ 3	-
Média da pressão basal do esfíncter inferior do esôfago (mmHg)	20 $\pm$ 9.4	14 – 34
Pressão expiratória máxima do esfíncter inferior do esôfago (mmHg)	13.7 $\pm$ 7.9	10 – 35
Pressão do corpo distal do esôfago (mmHg)	99.2 $\pm$ 35.9	64 – 154
Pressão do corpo proximal do esôfago (mmHg)	60.3 $\pm$ 26.8	29 – 69

(*) Valores de referência utilizado no Laboratório ⁽⁴⁷⁾

Fonte: O pesquisador

4.1.2 pHmetria esofágica ambulatorial de 24 h

O exame completo de pHmetria esofágico ambulatorial de 24 h. foi realizado por 175 paciente e foram encontrados alterações, estabelecendo presença de RGE, em 74 (42,3%) pacientes e houve um maior número de episódios de refluxo ácido distal com maior exposição ao refluxo ortostático e supino (tabela 4). Não houve diferença no IMC médio do grupo com pHmetria normal quando com o grupo com pHmetria alterada ($27 \pm 5,1$ kg / m² e $26,6 \pm 4$ kg / m², respectivamente; $p = 0,91$)

Conforme mostram os dados da Tabela 4 a seguir.

Tabela 4 - Resultados dos exames de pHmetria de 24h. Valores expressos em médias $\pm$ desvio padrão ou em percentual

Parâmetro	Total de pHmetrias (N=175)	pHmetria normal (N=101)	pHmetria alterada (N=74)	Valores normais*
Número total de episódios de refluxo distal (pH < 4)	34.1 $\pm$ 26.7	19.5 $\pm$ 14.3	53.9 $\pm$ 27	< 50
% total do tempo (pH < 4)	4.7 $\pm$ 5.2	1.7 $\pm$ 1.8	8.8 $\pm$ 5.4	< 4,5%
% tempo com refluxo ortostático (pH < 4)	5.1 $\pm$ 6.2	2.3 $\pm$ 2.3	9.6 $\pm$ 7.5	< 8,4%
% tempo com refluxo supino (pH < 4)	3.6 $\pm$ 6.2	0.8 $\pm$ 1.6	7.5 $\pm$ 7.9	< 3,5%
Escore de DeMeester	19.7 $\pm$ 20	7.5 $\pm$ 6.3	36 $\pm$ 20.6	< 14,7

(*) Valores de referência utilizados no Laboratório ⁽⁴³⁾

O número de episódios de refluxo supraesofágico por paciente foi duas vezes maior nos pacientes com estudo de pH anormal conforme dados da Tabela 5 a seguir.

Tabela 5 - Características do Refluxo Supraesofágico

Parâmetro	Total pHmetrias (N=175)	pHmetria normal (N=101)	pHmetria alterada (N=74)	Valores normais*
Número de pacientes com refluxo supraesofágico	54 (30.9%)	22 (21.7%)	32 (43,2%)	<0,001
Episódios de refluxo supraesofágico por paciente	1.1	2.1	4.2	<0,001

(*) Valores de referência utilizados no Laboratório(43)

4.1.3 Estudo dos sintomas

Os sintomas predominantes foram dispneia (89%) seguida de pirose (31%). Dos pacientes com pHmetria alterada, 37 (67,3%) apresentavam pirose, 27 (56,3%) regurgitação e 21,1% os dois sintomas combinados. Estes sintomas foram significativamente maiores no grupo com pHmetria alterada em relação ao exame normal ($p= 0,0001$; $p= 0,024$ e $p= 0,017$, respectivamente)

A frequência dos outros sintomas não diferiu entre os pacientes com pHmetria normal ou alterada, exceto pela disfagia que foi mais proeminente em pacientes com pHmetria normal. A presença de disfagia não foi diferente entre pacientes com manometria esofágica normal e alterada (13,2% e 14,3%, respectivamente; $p = 0,843$), e foi o sintoma menos comum nessa coorte, conforme mostram os dados da Tabela 6 a seguir.

Tabela 6 - Frequência dos sintomas em pacientes estratificados pela pHmetria

Sintoma	Pacientes (%) (N=175)	pHmetria normal (%) (N=101)	pHmetria alterada (%) (N=74)	Odds Ratio (95% IC)	<i>p</i>
Pirose	55 (31.6%)	18 (32.7%)	37 (67.3%)	4.55 (2.299 – 9.028)	0.0001
Regurgitação	48 (27.6%)	21 (34.8%)	27 (56.3%)	2.16 (1.100 – 4.244)	0.024
Pirose + Regurgitação	37 (21.1%)	15 (8.6%)	22 (12.6%)	2.42 (1.156 – 5.090)	0.017
Dispneia	156 (89.7%)	91 (52%)	65 (37.1%)	0.79 (0.305 – 2.063)	0.635
Disfonia	57 (34.3%)	36 (21.7%)	21 (12.7%)	0.79 (0.384 – 1.431)	0.372
Disfagia	23 (13,1%)	18 (78.3%)	5 (21.7%)	0.33 (0.118 – 0.946)	0.032
Estridor	22 (12.6%)	10 (5.7%)	12 (6.9%)	1.79 (0.728 – 4.402)	0.200

4.1.4 Resultados dos exames endoscópicos

A endoscopia digestiva alta foi realizada em 54 (30,6%) pacientes (20 em pacientes com pHmetria normal e 34 com pHmetria alterada). Foram encontradas anormalidades em 10 (18,5%) pacientes, sendo todos do grupo com pHmetria alterada. Esofagite foi encontrada em oito pacientes (todos esofagite erosiva classe A de Los Angeles), esôfago de Barrett em um (menos que 1 cm e sem displasia) e hérnia hiatal em um.

4.2 Avaliação do efeito do tratamento do RGE no resultado da estenose de traqueia

4.2.1 Comparação entre grupos

Como já citado anteriormente, os pacientes foram divididos em três grupos: pacientes com estudo de pHmetria normal (Observação /sem refluxo ácido); pacientes com pHmetria alterada e tratados clinicamente com IBP (Omeprazol); Pacientes com estudo alterado de pHmetria e tratados cirurgicamente do refluxo (Fundoplicatura). As características são exibidas nos dados da Tabela 7.

A porcentagem de pacientes com ressecção traqueal anterior foi semelhante nos grupos Fundoplicatura e Omeprazol, e menor no grupo Observação (sem RGE) (20%, 17,6% e 9,7%, respectivamente).

O tratamento para estenose traqueal foi categorizado em ressecção, dilatação, colocação de prótese em tubo T e endoprótese. Foram submetidos à ressecção traqueal, quatro pacientes no grupo fundoplicatura, cinco no grupo omeprazol e 21 no grupo observação. A prótese em tubo T de silicone foi usada nos pacientes do grupo omeprazol em comparação com os outros grupos.

Também pode-se observar que no grupo fundoplicatura, os pacientes apresentavam pior gravidade do refluxo quando analisado o Escore de DeMeester.

Tabela 7 - Dados demográficos dos pacientes mostrando frequências distribuídas por grupos

Pacientes (n=124)	Funduplicatura (n=20)	Omeprazol (n=32)	Observação (sem refluxo) (n=72)	p*
Idade	33,5 ± 12,2	47,7 ± 15,4	43,9 ± 18,6	0,012
Sexo				
Masculino	11 (55%)	23 (71,8%)	45 (62,5%)	0,643
Feminino	9 (45%)	9 (28,1%)	27 (37,5%)	0,354
IMC	23,7 ± 2,7	27,1 ± 3,9	25,9 ± 4,9	0,028
Pirose	13 (65%)	14 (43,7%)	15 (20,8%)	0,001
Regurgitação	11 (55%)	11 (34,3%)	14 (19,4%)	0,006
Traqueostomia	16 (80%)	30 (93,7%)	56 (77,7%)	0,487
Ressecção traqueal prévia	6 (30%)	6 (18,7%)	7 (9,7%)	0,073
Hipotonia de EIE	10 (50%)	6 (18,7%)	18 (25%)	0,032
Escore de DeMeester	47.7 ± 17.7	30.5 ± 22.9	6.6 ± 4.3	0,001
Tratamento Atual				
Ressecção traqueal	4 (20%)	6 (18,7%)	21 (29,1%)	0,407
Dilatação da estenose	5 (25%)	4 (12,5%)	10 (13,8%)	0,398
Tubo T siliconado	10 (50%)	21 (65,6%)	32 (44,4%)	0,271
Endoprótese	1 (5%)	3 (9,3%)	9 (12,5%)	0,779
Desfecho favorável	13 (65%)	12 (37,5%)	44 (61,1%)	0,028

(*) ANOVA; Qui-quadrado

Fonte: O pesquisador

Sem nenhuma análise estatística, é possível observar que em relação ao desfecho, o grupo fundoplicatura tem um comportamento similar com o grupo sem refluxo, conforme demonstrado na Figura 2.

Fonte: O pesquisador

Figura 2 - Distribuição dos desfechos de acordo com os grupos

4.2.2 Comparação entre grupos após análise estatística específica

Pode-se observar que IMC, escore de DeMeester e idade foram diferentes entre os grupos por um provável viés de seleção. Para mitigar os efeitos da desigualdade da amostra, foi realizado um propensity score match (PSM) dos grupos para seguir com a análise entre os grupos. As variáveis utilizadas para o PSM foram IMC, idade e escore de DeMeester em todos os grupos.

A seguir, os resultados após comparação entre os grupos com Fisher, Mann-Whitney e regressão logística.

4.2.2.1 Fundoplicatura versus Omeprazol

Dezoito indivíduos foram pareados em cada grupo, conforme os dados da Tabela 8. Os pacientes submetidos à fundoplicatura tiveram uma chance cinco vezes maior de apresentar resultado favorável em relação à estenose de traqueia em comparação aos pacientes tratados com omeprazol ($p = 0,03$)(Figura 3).

Tabela 8 - Dados demográficos dos pacientes mostrando frequências e resultados distribuídos por grupos após a aplicação do Propensity Score Match entre os grupos *Fundoplicatura* x *Omeprazol*

Variáveis	Fundoplicatura versus Omeprazol		
	Fundoplicatura (N=18)	Omeprazol (N=18)	p*
Idade	33,6 ± 12,9	45,2 ± 13,4	0,012
IMC	23,7 ± 2,9	27 ± 3,8	0,007
Escore de DeMeester	47,7 ± 17,7	26,8 ± 12	< 0,001
Sexo			
Masculino	5 (27,7%)	3 (16,6%)	0,691
Feminino	13 (72,2%)	15 (83,3%)	
Pirose	12 (66,6%)	9 (50%)	0,5
Regurgitação	10 (55,5%)	7 (38,8%)	0,505
Hipotonia de EIE	9 (50%)	2 (11,1%)	0,027
Traqueostomia	15 (83,3%)	17 (94,4%)	0,603
Ressecção traqueal prévia	5 (27,7%)	2 (11,1%)	0,402
Recidiva de tratamento prévio	5 (27,7%)	3 (16,6%)	0,691
Tratamento			
Ressecção traqueal	4 (22,2%)	4 (22,2%)	0,31
Dilatação traqueal	4 (22,2%)	1 (5,6%)	
Prótese em Tubo T	9 (50%)	13 (72,2%)	
Endoprótese	1 (5,5%)	0 (0%)	
Desfecho Favorável	12 (66,6%)	5 (27,7%)	0,043

(*) Fisher, Mann-Whitney

Fonte: O pesquisador

A qualidade do emparelhamento usando os gráficos de densidade da distância antes e depois do PSM e os resultados da análise são mostrados na Figura 3. A presença de hipotonia do esfíncter inferior do esôfago foi mantida no modelo para fins de ajuste da qualidade.

Fonte: O pesquisador

Figura 3 - Gráfico de dispersão pré e pós aplicação do propensity score match e Tabela com regressão logística na comparação entre os grupos fundoplicatura e omeprazol

4.2.2.2 Omeprazol versus observação

Vinte e nove pacientes foram pareados em cada grupo, conforme os dados da Tabela 9. Os pacientes do grupo de observação (sem RGE) tiveram uma chance 3,5 vezes maior de obter um resultado favorável da estenose traqueal em comparação aos pacientes tratados com omeprazol ($p = 0,02$) (Figura 4).

Tabela 9 - Dados demográficos dos pacientes mostrando frequências e resultados distribuídos por grupos após a aplicação do Propensity Score Match entre os grupos Observação (sem RGE) e Omeprazol

Variáveis	Observação (sem RGE) versus Omeprazol		
	Observação (N=29)	Omeprazol (N=29)	p^*
Idade	41,5 ± 17,0	45,2 ± 15,4	0,316
IMC	25,9 ± 5,1	27,3 ± 4	0,129
Escore de DeMeester	2,6 ± 1,6	31,48 ± 24,4	< 0,001
Sexo			
Masculino	11 (37,9%)	8 (27,5%)	0,576
Feminino	18 (62,0%)	21 (72,4%)	
Pirose	5 (17,2%)	13 (44,8%)	0,045
Regurgitação	4 (13,7%)	11 (37,9%)	0,07
Hipotonia de EIE	3 (10,3%)	6 (20,6%)	0,47
Traqueostomia	24 (82,7%)	25 (86,2%)	1
Ressecção traqueal prévia	2 (6,9%)	5 (17,2%)	0,423
Recidiva de tratamento prévio	7 (24,1%)	6 (20,6%)	1
Tratamento			
Ressecção traqueal	5 (17,2%)	6 (20,6%)	0,655
Dilatação traqueal	5 (17,2%)	3 (10,3%)	
Prótese em Tubo T	15 (51,7%)	18 (62%)	
Endoprótese Dumon	4 (13,7%)	2 (6,9%)	
Desfecho Favorável	18 (62%)	9 (31%)	0,034

(*) Fisher, Mann-Whitney

O IMC covariável foi mantido no modelo de regressão logística para fins de ajuste da qualidade (Figura 4).

Fonte: O pesquisador

Figura 4 - Gráfico de dispersão pré e pós aplicação do propensity score match e Tabela com regressão logística na comparação entre os grupos Observação (sem RGE) e Omeprazol

4.2.2.3 Funduplicatura versus observação (sem RGE)

Em cada grupo, 18 indivíduos foram pareados, conforme os dados da Tabela 10. Não foi encontrada diferença significativa no resultado favorável da estenose traqueal entre o grupo Funduplicatura e Observação (sem RGE) ($p = 0,7$).

Tabela 10 - Dados demográficos dos pacientes mostrando frequências e resultados distribuídos por grupos após a aplicação do Propensity Score Match entre os grupos Funduplicatura versus observação (sem RGE)

Variáveis	Funduplicatura versus Observação (sem RGE)		
	Funduplicatura (N=18)	Observação (N=18)	p^*
Idade	33,6 ± 12,9	43,3 ± 21,1	0,223
IMC	23,7 ± 2,9	24,3 ± 5,2	0,798
Escore de DeMeester	47,7 ± 17,7	9,3 ± 4,3	< 0,001
Sexo			
Masculino	5 (27,7%)	5 (27,7%)	1
Feminino	13 (72,2%)	13 (72,2%)	
Pirose	12 (66,6%)	0 (0%)	<0,001
Regurgitação	10 (55,5%)	2 (11,1%)	0,012
Hipotonia de EIE	9 (50%)	7 (38,8%)	0,738
Traqueostomia	15 (83,3%)	13 (72,2%)	0,691
Ressecção traqueal prévia	5 (27,7%)	2 (11,1%)	0,402
Recidiva de tratamento prévio	5 (27,7%)	5 (27,7%)	1
Tratamento			
Ressecção traqueal	4 (22,2%)	4 (22,2%)	1
Dilatação traqueal	4 (22,2%)	1 (5,5%)	
Prótese em Tubo T	9 (50%)	10 (55,5%)	
Endoprótese Dumon	1 (5,5%)	0 (0%)	
Desfecho Favorável	12 (66,6%)	10 (55,5%)	0,733

(*) Fisher, Mann-Whitney

Fonte: O pesquisador

Hipotonia de EIE como covariável foi mantido no modelo para fins de ajuste da qualidade (Figura 5).

Fonte: O pesquisador

Figura 5 - Gráfico de dispersão pré e pós aplicação do propensity score match e Tabela com regressão logística na comparação entre os grupos Fundoplicatura versus observação (sem RGE)

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo usando propensity score demonstrou que pacientes com estenose de traqueia benigna, que apresentam exposição ácida anormal esofágica, tiveram um melhor desfecho do tratamento da doença traqueal quando submetidos a fundoplicatura.

Pacientes com doença do refluxo gastroesofágico e doença respiratória apresentam na análise histológica da via aérea um componente reativo com presença de neutrófilos e outras células neuroendócrinas e inflamatórias, além de várias citocinas que causam um aumento do estresse oxidativo local e um real processo inflamatório crônico traqueal ⁽⁴⁸⁾. O potencial papel do refluxo gastroesofágico como fator de piora nesta população de pacientes com estenose de traqueia benigna foi considerada, após observação de inflamação persistente no local da estenose em uma população jovem com estenose pós intubação traqueal submetidos à dilatação e em recidivas após cirurgia de ressecção ⁽⁴⁹⁾.

O acrônimo de refluxo gastroesofágico (RGE) em lugar da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) foi utilizado neste estudo, pois vários pacientes desta coorte não preencheram critérios para DRGE ao não apresentarem sintomas típicos independentes de lesão esofágica.

Esta coorte foi composta por uma predominância de pacientes com estenose pós-intubação orotraqueal, estenoses altas (subglótica ou

laringotraqueal), além de recidivas pós dilatação ou ressecção traqueal prévia. A maioria dos pacientes chegou ao hospital em uso de traqueostomia, logo durante o tratamento houve uma grande proporção de pacientes com tubo T de silicone. Tal prótese acabou sendo usada com ponte para tratamento definitivo ou para moldar a via aérea até a resolução do processo inflamatório.

Para este estudo, os sintomas típicos de refluxo foram definidos como a combinação de pirose e regurgitação. Estes sintomas juntos foram encontrados em 21% dos pacientes do grupo total e em apenas, 12% com estenose de traqueia e pHmetria alterada. Tais achados aproximam-se dos valores de prevalência de pirose em voluntários saudáveis no Brasil (11,9%)⁽⁵⁰⁾. Já quando observada a prevalência de sintomas típicos (pirose e/ou regurgitação) nos Estados Unidos da América, também é similar com os dados desta coorte(19,8%)⁽⁵¹⁾.

Optou-se por utilizar a pHmetria de 24 horas para detecção de RGE em lugar da presença de sintomas típicos apresentados da doença do refluxo gastroesofágico, pois nem sempre esses pacientes comportam-se sintomaticamente como as pessoas sem doença respiratória. Esta estratégia é, rotineiramente, utilizada em pacientes com outras doenças respiratórias, como em candidatos a transplante pulmonar, condição onde o RGE está associado com disfunção de enxerto, justificando a prática rotineira da realização de manometria e pHmetria nesta população⁽⁵²⁾. Embora seja uma tática efetiva na detecção RGE, ela não identifica o refluxo gastroesofágico não ácido, sendo este um viés desta investigação.

Neste estudo, 37% dos pacientes submetidos à manometria esofágica apresentavam alguma alteração motora, sendo a maioria representada por hipotonia do esfíncter inferior do esôfago seguido por hipocontratilidade distal do corpo do esôfago. A incidência de disfagia foi menor que 15% e não foi diferente do grupo com manometria normal e anormal.

Diferentemente de outras doenças de via aérea e pulmonar como asma ^(30, 31), fibrose pulmonar ⁽⁵³⁾ e bronquiolite obliterante ^(52, 54), há poucos estudos que correlacionam a estenose de traqueia benigna com RGE.

Nas estenoses idiopáticas de via aérea superior, existe a teoria de que a presença de suco gástrico promove o remodelamento tecidual por meio de estímulo para diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos ⁽³⁹⁾.

Quando se analisa mais especificamente a estenose pós intubação orotraqueal, o tratamento do refluxo e seu impacto no desfecho no tratamento da estenose é pouco descrito e estudado.

A possibilidade de que o RGE seja uma das causas da piora da estenose de traqueia foi primeiramente sugerida por Bain et al. em 1983 ⁽³⁴⁾, quando foi identificado refluxo em dois adultos com estenose. Este relato de caso levou Little et al. ⁽³⁵⁾ a investigarem a conexão entre esta doença traqueal e o refluxo em modelo experimental com cães. Foi aplicado tanto água, como conteúdo gástrico em lesões experimentalmente causadas na mucosa e cartilagem da traqueia. Alguns animais foram tratados com bloqueador de receptor de histamina (ranitidina). Os autores concluíram que a aplicação de ácido em lesões superficiais resultava em estenose e

atrasava a reepitelização, o que não acontecia com lesões superficiais quando se aplicava apenas água. Além disso, as lesões cartilaginosas que foram expostas ao ácido também mostraram mais estenoses dos que as não expostas. No entanto, como houve apenas um animal em cada grupo, nenhuma conclusão significativa foi possível.

Koufman ⁽²¹⁾ conseguiu realizar pHmetria em 32 pacientes com estenose laríngea e traqueal (11 crianças e 21 adultos) e demonstrou que 23 pacientes tinham alteração no exames. Nesse estudo, foi definido como alterado quando encontrava pH abaixo de 4 em mais de 4,39% do tempo estudado (supino e ortostático). O mesmo autor também fez um modelo experimental em que aplicou solução salina, ácido e ácido com pepsina em lesões provocadas na mucosa de 20 cães. Foi encontrada uma reação inflamatória pior no grupo que foi exposto a ácido com pepsina.

Já na aplicação clínica, Gray et al foram os primeiros a demonstrarem que pacientes com refluxo não controlado apresentavam uma taxa maior de insucesso quando eram submetidos à reconstrução traqueal para tratamento da estenose em relação a pacientes com refluxo controlado ⁽⁵⁵⁾.

A monitorização do pH intraesofágico se mantém, sendo o melhor critério para diagnóstico de RGE. RGE é melhor definido por exposição ácida no esôfago distal, onde se observa pH menor que 4. Um fator de confusão no diagnóstico de RGE é que a tosse e o chiado podem promover episódios de refluxo. Tanto que é admitido que pacientes com traqueostomia poderiam ter mais episódios de refluxo do que um indivíduo saudável. No

entanto, esses episódios são rápidos e apresentam um rápido clareamento⁽⁵⁶⁾.

Walner et al.⁽⁵⁶⁾ demonstraram em crianças com estenose subglótica que apresentam tempo de exposição de ácido em esôfago distal em mais de 30% dos casos. Nesses pacientes, foi avaliado, por meio de um sensor na faringe o quanto de refluxo proximal supraesofágico eles apresentavam. Foi identificado que, em 16 pacientes com refluxo distal, 13 apresentavam refluxo faríngeo concomitante, demonstrando uma alta prevalência de refluxo proximal nesta população.

O estudo desta tese mostrou uma alta incidência de estudos de pHmetria alteradas (42%) com predominância de refluxo supino e supraesofágico (identificado no sensor proximal) , semelhante a relatos anteriores em outras doenças respiratórias^(31, 53, 54). A estenose de traqueia está associada a um estudo alterado de pHmetria em mais da metade dos pacientes⁽⁵⁶⁾, e a exposição ao ácido da laringe pode ocorrer em 86%⁽⁵⁷⁾. Outro estudo sobre estenose traqueal encontrou DRGE em 47% dos pacientes, ao contrário de nossa coorte, em que apenas 18% dos pacientes apresentavam estenose pós-intubação⁽⁵⁸⁾.

Dados clínicos sobre os efeitos da estenose laringotraqueal na aerodinâmica das vias aéreas superiores mostraram uma resistência aumentada e um fluxo de ar diminuído, que não é compensado pela respiração bucal⁽⁵⁹⁾. Os gradientes de pressão toracoabdominal podem, portanto, contribuir para a patogênese do RGE, superando a função da barreira antirefluxo.

Alguns pesquisadores propuseram que pressão intratorácica mais negativa secundária à doença pulmonar resulta em maior gradiente de pressão toracoabdominal, facilitando o refluxo gastroesofágico ⁽⁶⁰⁻⁶³⁾ A desordem da mecânica respiratória em razão da doença pulmonar subjacente contribui diretamente para mudanças nas pressões intratorácicas. A inspiração forçada, como vista em pacientes com doença obstrutiva pulmonar, pode diminuir a pressão intratorácica, aumentando o gradiente de pressão toracoabdominal.

O aumento do gradiente de pressão toracoabdominal desempenha um papel importante no mecanismo do refluxo gastroesofágico, sobretudo, em pacientes obesos ou naqueles com doença pulmonar grave ⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾.

O mecanismo da associação entre distúrbio pulmonar e refluxo gastroesofágico ainda precisa ser elucidado. O estômago encontra-se em uma posição intra-abdominal de pressão positiva, enquanto o esôfago está situado na cavidade torácica de pressão negativa. A diferença de pressão entre as cavidades abdominal e torácica é chamada de gradiente de pressão toracoabdominal. Em razão da natureza de pressão positiva do abdômen e do ambiente de pressão negativa do tórax, existe uma tendência do conteúdo gástrico refluir do estômago para o esôfago, e o gradiente de pressão toraco abdominal determina a extensão desse fluxo.

O esfíncter esofágico inferior é a barreira natural contra o fluxo retrógrado de sucos gástricos. Foi sugerido que alterações fisiológicas na cavidade torácica contribuem para o refluxo em razão de aumento do gradiente de pressão toracoabdominal por meio desse esfíncter. Um

gradiente de pressão toracoabdominal elevado em razão de alterações na complacência pulmonar ou na pressão abdominal, provavelmente, aumente ainda mais a magnitude do refluxo. Sabe-se que o aumento do índice de massa corporal (IMC) resulta em maior pressão intra-abdominal; assim, indivíduos com IMC acima da média têm maior probabilidade de sofrer DRGE ^(61, 65). No entanto, poucos estudos têm focado no papel da pressão intratorácica no que se refere à DRGE.

Um modelo canino de obstrução das vias aéreas, onde os animais foram submetidos à manometria e pHmetria esofágica, demonstrou que a gravidade do refluxo correlacionou-se com alterações negativas da pressão inspiratória ⁽⁶⁶⁾.

Outra explicação plausível para os efeitos do refluxo ácido no resultado da estenose traqueal é a alteração no microbioma local. Isso pode ser, particularmente, importante em pacientes que usam próteses de silicone, porque o biofilme da prótese pode alterar seu microbioma, dependendo das condições locais (ou seja, pH, umidade e temperatura locais). A exposição da prótese às secreções aerodigestivas cria uma alteração da microbiota que pode prejudicar a parede traqueal no local da estenose ⁽⁶⁷⁾. Esta agressão tecidual local aumentada e persistente pode potencialmente aumentar a extensão e a gravidade da estenose, retardando ou prejudicando o tratamento definitivo ⁽⁶⁸⁾.

Apesar do forte senso experimental e fisiológico, os dados clínicos permanecem escassos para apoiar a suposição de que a estenose das vias aéreas centrais causa ou piora o RGE.

Desde o primeiro relato de cirurgia antirefluxo no tratamento da estenose traqueal ⁽³⁴⁾, não houve mais tentativas de realizar esta intervenção para esse objetivo. O estudo desta tese demonstrou de modo inédito que pacientes com refluxo ácido patológico submetidos à fundoplicatura tiveram resultado semelhante da estenose em comparação com indivíduos sem refluxo patológico. A fundoplicatura também foi associada a um aumento na chance de um resultado melhor da estenose traqueal em comparação com o tratamento contínuo com uma dose alta de omeprazol. Os pacientes tratados com omeprazol tiveram uma chance menor de um resultado favorável da estenose traqueal em comparação com aqueles sem refluxo ácido patológico ou com fundoplicatura. O omeprazol é eficaz na redução do conteúdo ácido do refluxo, no entanto, não impede o refluxo supraesofágico e a microaspiração de enzimas do suco gástrico, como pepsina e outros componentes prejudiciais do conteúdo do refluxo que podem afetar a estenose traqueal. Uma situação análoga foi descrita na fibrose pulmonar idiopática, em que o controle do refluxo por fundoplicatura reduz exacerbações agudas da doença e retarda o declínio da função pulmonar ⁽⁵³⁾.

Este estudo não é suficiente para definir se todos os pacientes com estenose traqueal e RGE anormal devem ser submetidos à fundoplicatura. No entanto, os resultados prepararam o terreno para novos estudos nessa intrigante área de investigação.

O presente estudo tem algumas limitações. Seu desenho retrospectivo não permite discernir se e quando o RGE estava, antes do

início da doença traqueal nesses pacientes. A seleção de pacientes não randomizados cede à alocação de pacientes com refluxo mais grave no grupo de fundoplicatura. No entanto, a estenose traqueal no grupo omeprazol teve um resultado pior, reforçando a ideia de que o próprio refluxo é prejudicial à estenose. Este problema precisa ser resolvido usando o monitoramento de Ph com maior sensibilidade, como o sistema livre de cateteres ou o monitoramento de impedância-Ph para medir o refluxo fracamente ácido e não ácido, que não foi usado no presente estudo, porque não estava disponível em nossa instituição até recentemente.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico apresentou grande impacto na resolução da estenose traqueal, melhorando seus resultados quando o RGE está presente.

Pacientes com estenose de traqueia benigna apresentaram prevalência maior de refluxo

O resultado do tratamento da estenose traqueal foi melhor nos pacientes que apresentaram RGE quando estes foram submetidos ao tratamento cirúrgico do refluxo em comparação aos submetidos a tratamento clínico. Os pacientes sem RGE tiveram uma evolução da doença da traqueia similar aos pacientes com RGE que foram submetidos à cirurgia do refluxo.

7 ANEXOS

Anexo A- Breve descrição da tática cirúrgica realizada nos pacientes submetidos a fundoplicatura

Os pacientes considerados para tratamento cirúrgico do refluxo foram submetidos a hiatoplastia com fundoplicatura a Nissen conforme descrição.

1- Intubação

Paciente submetido a anestesia geral com intubação traqueal a depender da condição da via aérea. Caso presença de traqueostomia ou tubo T, foi intubado pelo traqueostoma. Caso presença de endoprótese, a intubação foi orotraqueal com passagem da cânula pela prótese com auxílio de broncoscopia. Caso fosse estenose em tratamento com dilatação, foi realizada nova dilatação no momento da abordagem e passado cânula orotraqueal.

2- Posicionamento

Cirurgião se posicionou entre as pernas do paciente, auxiliar com a ótica fica a direita do paciente e o outro auxiliar com pinças acessórias fica a esquerda do paciente. Logo paciente foi mantido como ilustra Imagem 1.

Imagem 1 - posicionamento do paciente

3- Posicionamento dos portais

Habitualmente, realizado pneumoperitônio com agulha de veress e passado portais segundo imagem 2.

Imagem 2 – Posicionamento dos portais

4- Tática Cirúrgica

Realizado dissecação do pilar diafragmático direito e esquerdo após abertura da membrana frenoesofágica. Identificado nervo vago anterior e posterior. Liberado esôfago torácico de eventuais aderências de modo a criar um segmento de esôfago abdominal de no mínimo 4 a 5 cm.

Liberado fundo gástrico com secção de 1 ou 2 vasos breves com auxílio de pinça de energia harmônica rotineiramente.

Realizado hiatoplastia com 1 ou 2 pontos em X de algodão 2-0.

Confeccionado funduplicatura total de aproximadamente 4 cm e fixado com algodão 2-0

Imagem 3 – Aspecto final da fundoplicatura a Nissen

Tanto a hiatoplastia como a fundoplicatura foram rotineiramente calibrado com sonda de fouchet.

ANEXO B - Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA														
Título da Pesquisa: Análise retrospectiva da prevalência de refluxo gastro-esofágico em pacientes submetidos ao tratamento de estenose traqueal e laringo-traqueal														
Pesquisador: paulo francisco guerreiro cardoso														
Área Temática:														
Versão: 1														
CAAE: 47638315.5.0000.0068														
Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P														
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 1.175.397														
Data da Relatoria: 05/08/2015														
Apresentação do Projeto: Trata-se de estudo retrospectivo de sintomas e dados de pHmetria e manometria esofágica em 150 pacientes tratados na instituição por estenose laringo-traqueal.														
Objetivo da Pesquisa: Verificar a frequência de sintomas e alterações objetivas do refluxo gastro-esofágico em pacientes tratados por estenose laringo-traqueal e sua possível correlação com recidiva da afecção.														
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Estudo de natureza retrospectiva, não há riscos ou benefícios a participantes.														
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa é relevante e pode proporcionar uma linha de pesquisa para recidivas de estenose laringo-traqueal.														
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados														
Recomendações: Aprovar														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="3">Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Cerqueira Cesar</td> <td>CEP: 05.403-010</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: SAO PAULO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)2661-7585</td> <td>Fax: (11)2661-7585</td> <td>E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar			Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-010		UF: SP	Município: SAO PAULO		Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar														
Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-010													
UF: SP	Município: SAO PAULO													
Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.175.397

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 07 de Agosto de 2015

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

ANEXO C- Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A influência do tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico em pacientes com estenose de traqueia

Pesquisador: Rubens Sallum

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58321316.4.0000.0088

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.684.969

Apresentação do Projeto:

Este é um protocolo voltado para o refluxo gastroesofágico.

Objetivo da Pesquisa:

Pretende analisar tal problema em pacientes com estenose de traqueia, acompanhados na Cirurgia do Tórax.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem riscos- estudo retrospectivo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O material já foi coletado (190 pacientes) pela equipe do tórax. Serão apenas resgatadas as informações pertinentes ao refluxo e sua evolução. O projeto é correto e se encontra perfeitamente delineado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dispensa-se o TCLE.

Recomendações:

Não há.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.684.969

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_736528.pdf	02/08/2016 15:46:47		Aceito
Outros	CaonRubens.pdf	02/08/2016 15:46:27	Edno Tales Bianchi	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoRubens.pdf	02/08/2016 15:46:59	Edno Tales Bianchi	Aceito
Outros	cartaanuenciadeCirugiadoTorax.doc	28/07/2016 10:12:19	Rubens Sallum	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CartadeausenciadeTCLE.doc	09/06/2016 16:13:54	Rubens Sallum	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	infenciamentatratamento.doc	09/06/2016 16:12:00	Rubens Sallum	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.684.969

SAO PAULO, 18 de Agosto de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Liu HC, Lee KS, Huang CJ, Cheng CR, Hsu WH, Huang MH. Silicone T-tube for complex laryngotracheal problems. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(2):326-30.
2. Gaspar MTDC, Maximiano LF, Minamoto H, Otoch JP. Tracheal stenosis due to endotracheal tube cuff hyperinflation: a preventable complication. *Autops Case Rep*. 2019;9(1):e2018072.
3. Oberg CL, Holden VK, Channick CL. Benign central airway obstruction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(6):731-46.
4. Smith MM, Cotton RT. Diagnosis and management of laryngotracheal stenosis. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):709-17.
5. Wright CD, Li S, Geller AD, Lanuti M, Gaissert HA, Muniappan A, Ott H, Mathisen DJ. Postintubation tracheal stenosis: management and results 1993-2017. *Ann Thorac Surg*. 2019; 108(5):1471-7.
6. Songu M, Ozkul Y. Risk factors for adult postintubation tracheal stenosis. *J Craniofac Surg*. 2019;30(5):e447-e50.
7. Brichet A, Verkindre C, Dupont J, Carlier ML, Darras J, Wurtz A, Ramon P, Marquette CH. Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Respir J*. 1999;13(4):888-93.
8. Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(3):486-92; discussion 92-3.

9. Spittle N, McCluskey A. Lesson of the week: tracheal stenosis after intubation. *BMJ*. 2000;321(7267):1000-2.
10. Godin DA, Rodriguez KH, Hebert F. Tracheal stenosis. *J La State Med Soc*. 2000;152(6):276-80
11. Chagas Filho AA, Machado FS, Janiewski M. Long-term post intubation tracheal stenosis. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2005;17(1):40-3.
12. Pearson FG, Cooper JD, Nelems JM, Van Nostrand AW. Primary tracheal anastomosis after resection of the cricoid cartilage with preservation of recurrent laryngeal nerves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70(5):806-16.
13. Macchiarini P, Chapelier A, Lenot B, Cerrina J, Darteville P. Laryngotracheal resection and reconstruction for postintubation subglottic stenosis. Lessons learned. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993;7(6):300-5.
14. Montgomery WW. Silicone tracheal T-tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1974;83(1):71-5.
15. Hu H, Zhang J, Wu F, Chen E. Application of the Montgomery T-tube in subglottic tracheal benign stenosis. *J Thorac Dis*. 2018;10(5):3070-7.
16. Jaquet Y, Lang F, Pilloud R, Savary M, Monnier P. Partial cricotracheal resection for pediatric subglottic stenosis: long-term outcome in 57 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(3):726-32.
17. Terra RM, de Medeiros IL, Minamoto H, Nasi A, Pego-Fernandes PM, Jatene FB. Idiopathic tracheal stenosis: successful outcome with antigastroesophageal reflux disease therapy. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1438-9.

18. Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, Vaezi MF. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2098-106.
19. Roh JL, Lee YW, Park HT. Effect of acid, pepsin, and bile acid on the stenotic progression of traumatized subglottis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(6):1186-92.
20. Roh JL, Yoon YH. Effect of acid and pepsin on glottic wound healing: a simulated reflux model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(9):995-1000.
21. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991;101(4 Pt 2 Suppl 53):1-78.
22. dos Santos LH, Ribeiro IO, Sanchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PF. Evaluation of pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: a randomized prospective double-blind placebo-controlled study. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):119-27.
23. Terra RM, de Medeiros IL, Minamoto H, Nasi A, Pego-Fernandes PM, Jatene FB. Idiopathic tracheal stenosis: successful outcome with antigastroesophageal reflux disease therapy. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(4):1438-9.
24. Cardoso P, Machado M, Zamin Jr I, Eilers R. Interação entre as vias digestiva alta e respiratória. In: Correa da Silva L, editor. *Pneumologia - Princípios e prática.* Porto Alegre: Artmed; 2011. p. 741-54.

25. Cardoso P, Felicetti J, Maciel A. Disfunção faringo-esofágica. In: Nasi AMN, editor. Manometria e pHmetria esofágicas. São Paulo: Roca; 2001. p. 146-72.
26. Machado MaM, Cardoso PF, Ribeiro IO, Zamin Júnior I, Eilers RJ. Esophageal manometry and 24-h esophageal pH-metry in a large sample of patients with respiratory symptoms. J Bras Pneumol. 2008;34(12):1040-8.
27. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. Gut. 2004;53(7):1024-31.
28. Maher MM, Darwish AA. Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease. Saudi J Gastroenterol. 2010;16(2):84-9.
29. Bain WM, Harrington JW, Thomas LE, Schaefer SD. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. Laryngoscope. 1983;93(2):175-9.
30. dos Santos LH, Ribeiro IO, Sánchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PF. Evaluation of pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: a randomized prospective double-blind placebo-controlled study. J Bras Pneumol. 2007;33(2):119-27.
31. Machado Mda M, Cardoso PF, Ribeiro IO, Zamin Junior I, Eilers RJ. Esophageal manometry and 24-h esophageal pH-metry in a large sample of patients with respiratory symptoms. J Bras Pneumol. 2008;34(12):1040-8.
32. Bandeira CD, Rubin AS, Cardoso PF, Moreira Jda S, Machado Mda M. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J Bras Pneumol. 2009;35(12):1182-9.

33. Fortunato GA, Machado MM, Andrade CF, Felicetti JC, Camargo Jde J, Cardoso PF. Prevalence of gastroesophageal reflux in lung transplant candidates with advanced lung disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):772-8.
34. Bain WM, Harrington JW, Thomas LE, Schaefer SD. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 1983;93(2):175-9.
35. Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985;94(5 Pt 1):516-9.
36. Toohill RJ, Ulualp SO, Shaker R. Evaluation of gastroesophageal reflux in patients with laryngotracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(12):1010-4.
37. Chiu HY, Chen CW, Lin HT, Hsieh CC, Lin SS, Cheng CM. Study of gastric fluid induced cytokine and chemokine expression in airway smooth muscle cells and airway remodeling. *Cytokine*. 2011;56(3):726-31.
38. D'Agostino B, Marrocco G, De Nardo M, Calò G, Guerrini R, Gallelli L, Advenier C, Rossi F. Activation of the nociceptin/orphanin FQ receptor reduces bronchoconstriction and microvascular leakage in a rabbit model of gastroesophageal reflux. *Br J Pharmacol*. 2005;144(6):813-20.
39. Jarmuz T, Roser S, Rivera H, Gal A, Roman J. Transforming growth factor-beta1, myofibroblasts, and tissue remodeling in the pathogenesis of tracheal injury: potential role of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(6):488-97.
40. Wang J, Zhao Y, Ren J, Xu Y. Pepsin in saliva as a diagnostic biomarker in laryngopharyngeal reflux: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(3):671-8.

41. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut*. 2001;49(1):145-51.
42. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974;62(4):325-32.
43. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, Albertucci M. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(9):1102-11.
44. Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD; SAGES Guidelines Committee. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2010;24(11):2647-69.
45. Smith H. Matching with multiple controls to estimate treatment effects in observational studies. *Sociological Methodology*. 2008;28(1):325-53.
46. Akaike H. New look at statistical-model identification. In: Parzen E, Tanabe K, Kitagawa G, (eds). *Selected Papers of Hirotugu Akaike*. Springer Series in Statistics (Perspectives in Statistics). New York: Springer; 1974. 1974. p. 716-23.
47. Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blackwell JN, Nelson JL, Castell JA, Castell DO. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. *Dig Dis Sci*. 1987;32(6):583-92.
48. Carpagnano GE, Resta O, Ventura MT, Amoruso AC, Di Gioia G, Giliberti T, Refolo L, Foschino-Babaro MP. Airway inflammation in subjects with gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux-related asthma. *J Intern Med*. 2006;259(3):323-31.

49. Cardoso PFG, Bibas BJ, Minamoto H, Pêgo-Fernandes PM. Prophylaxis and treatment of complications after tracheal resection. *Thorac Surg Clin*. 2018;28(2):227-41.
50. Moraes-Filho JP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(2):122-7.
51. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56.
52. Posner S, Zheng J, Wood RK, Shimpi RA, Hartwig MG, Chow SC, Leiman DA. Gastroesophageal reflux symptoms are not sufficient to guide esophageal function testing in lung transplant candidates. *Dis Esophagus*. 2018;31(5).
53. Bandeira CD, Rubin AS, Cardoso PFG, Moreira JS, Machado MM. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(12):1182-9.
54. Fortunato GA, Machado MM, Andrade CF, Felicetti JC, Camargo JJ, Cardoso PF. Prevalence of gastroesophageal reflux in lung transplant candidates with advanced lung disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):772-8.
55. Gray S, Miller R, Myer CM, Cotton RT. Adjunctive measures for successful laryngotracheal reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96(5):509-13.
56. Walner DL, Stern Y, Gerber ME, Rudolph C, Baldwin CY, Cotton RT. Gastroesophageal reflux in patients with subglottic stenosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(5):551-5.

57. Maronian NC, Azadeh H, Waugh P, Hillel A. Association of laryngopharyngeal reflux disease and subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(7 Pt 1):606-12.
58. Munir RA, Ehtisham M, Klopper E, Hammond K, Musani AI. Correlation between tracheal stenosis and gastroesophageal reflux disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015(191):A3075.
59. Cheng T, Carpenter D, Cohen S, Witsell D, Frank-Ito DO. Investigating the effects of laryngotracheal stenosis on upper airway aerodynamics. *Laryngoscope*. 2018;128(4):E141-E9.
60. Allaix ME, Fisichella PM, Noth I, Mendez BM, Patti MG. The pulmonary side of reflux disease: from heartburn to lung fibrosis. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(8):1526-35.
61. Ayazi S, DeMeester SR, Hsieh CC, Zehetner J, Sharma G, Grant KS, Oh DS, Lipham JC, Hagen JA, DeMeester TR. Thoraco-abdominal pressure gradients during the phases of respiration contribute to gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2011;56(6):1718-22.
62. Basseri B, Conklin JL, Pimentel M, Tabrizi R, Phillips EH, Simsir SA, Chaux GE, Falk JA, Ghandehari S, Soukiasian HJ. Esophageal motor dysfunction and gastroesophageal reflux are prevalent in lung transplant candidates. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(5):1630-6.
63. Wood RK. Esophageal dysmotility, gastro-esophageal reflux disease, and lung transplantation: what is the evidence? *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(12):48.
64. de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJ, Samsom M. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease:

relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1349-54.

65. Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, DeMeester SR, Lin MW, Ayazi A, Leers JC, Oezcelik A, Banki F, Linham JC, DeMeester TR, Crookes PF. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(8):1440-7.

66. Boesch RP, Shah P, Vaynblat M, Marcus M, Pagala M, Narwal S, Kazachkov M. Relationship between upper airway obstruction and gastroesophageal reflux in a dog model. *J Invest Surg*. 2005;18(5):241-5.

67. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs*. 2005;28(11):1062-8.

68. Bibas BJ, Terra RM, Oliveira Junior AL, Tamagno MFL, Minamoto H, Cardoso PFG, Pêgo-Fernandes PM. Predictors for postoperative complications after tracheal resection. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(1):277-82.