

**FATORES PREDITIVOS PARA O
DESENVOLVIMENTO DE FÍSTULAS
FARINGOCUTÂNEAS EM
LARINGECTOMIZADOS**

**DERIVAÇÃO DE REGRA DE DECISÃO
CLÍNICA COM BASE NUMA ANÁLISE DE
DOENTES DO IPOFG-EPE PORTO**

Suzana Boltes Cecatto

MESTRADO EM
EVIDÊNCIA E DECISÃO EM SAÚDE
2º CICLO DE ESTUDOS

**FATORES PREDITIVOS PARA O
DESENVOLVIMENTO DE FÍSTULAS
FARINGOCUTÂNEAS EM
LARINGECTOMIZADOS**

**DERIVAÇÃO DE REGRA DE DECISÃO
CLÍNICA COM BASE NUMA ANÁLISE DE
DOENTES DO IPOFG-EPE PORTO**

Suzana Boltes Cecatto

MESTRADO EM
EVIDÊNCIA E DECISÃO EM SAÚDE
2º CICLO DE ESTUDOS

Orientadores:

Prof Doutora Carla Pinto Moura

Prof Doutor Eurico Monteiro

Dra Matilde Monteiro Soares

Agradecimentos

Inicialmente gostaria de agradecer a todos os Professores do Mestrado em Evidência e Decisão em Saúde (MEDS), em especial ao Professor Doutor Altamiro da Costa Pereira, ao Professor Doutor Mário Dinis-Ribeiro e ao Professor Doutor Luís Azevedo por instigarem os seus alunos no desenvolvimento do pensamento crítico e semearem a vontade de nos tornarmos sempre melhores profissionais e mais exigentes em nosso desenvolvimento científico.

Agradeço aos meus orientadores Professora Doutora Carla Pinto Moura e Professor Doutor Eurico Monteiro pela disponibilidade e atenção dedicadas na elaboração desta dissertação.

Gostaria de dedicar um agradecimento especial a Dra. Matilde Monteiro Soares cuja dedicação e profissionalismo foram essenciais para o desenvolvimento desta tese e cuja incansável busca pela perfeição sirva sempre de exemplo aos caminhos trilhados para a vida académica.

Deixo ainda palavras de agradecimento ao Dr. Marco Barbosa pela contribuição como 2º revisor e a todos os meus colegas de curso MEDS, especialmente as alunas Luna Pini, Isabel Tomás e Andrea Pimenta que tornaram o mestrado tão divertido e com horas de estudo muito bem aproveitadas.

Finalmente, agradeço ao meu marido Paulo, amor de minha vida, pelas horas de paciência e pelos incentivos para a realização desta tese e a toda a minha família, na contribuição em palavras de ânimo e na responsabilidade pela formação de meu carácter e de minha determinação.

Abreviatura e Acrónimos

AF: fibrilação atrial;
AJCC: *American Joint Committee on Cancer*;
Alb: albumina;
Alim: alimentação;
Alimoral: início da alimentação oral;
ASA: *American Society of Anesthesiologists Risk Classification*;
ATB: antibióticos;
AUC: *area under the ROC curve*;
AVC: acidente vascular cerebral;

bslg: base de língua;
campRt: campo da radioterapia;
Cardiomeg.: cardiomegalia;
CDR: *clinical decision rule*;
Cg e cg: cirurgia;
CG/exper: experiência do cirurgião;
CI: *confidence interval*;
cola: cola biológica;
Complocais: complicações locais da ferida;
Cr: creatinina;

dL: decilitro;
DM: diabetes mellitus;
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica;
dissec: dissecação cervical;
doseRt: dose da radioterapia;
drg: drenagem cervical;

EAM: enfarte agudo do miocárdio;
ECG: eletrocardiograma;
Enc1: encerramento primário da faringe;
Encerram. 1º faring: encerramento primário da faringe;
Es: especificidade;
etil: álcool;
ext: extensão da cirurgia;

faring.: faríngea;
faringolaringect: faringolaringectomia;
F: febre;

g: gramas;

glot: glótico;

Hb: hemoglobina;

Ht: hematócrito;

HTA: hipertensão arterial;

hig: higiene;

hipof: hipofaringe;

hioid: ressecção do hióide;

hist: diferenciação histológica;

hosp: hospital;

I: idade;

ICC: insuficiência cardíaca congestiva;

infec: infecção;

IMC: índice de massa corpórea;

IPOPGF-EPE: Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil;

IR: insuficiência renal;

K: índice Karnofsky;

Laringec: laringectomia;

L: tipo de laringectomia;

Leuc: leucócitos;

LR+: positive *Likelihood Ratio*

LR-: negative *Likelihood Ratio*

marg: *status* margens cirúrgicas;

masc: mascar;

MedLine: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*;

miot: miotomia faríngea;

morb: morbilidades;

MRSA: *Staphylococcus aureus* *meticilin- resistente*;

multi: análise multivariada;

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*;

NR: não relatado;

Nutr: estado nutricional;

plaq: trombocitose;

PCF: fístula faringocutânea;

POSSUM: *Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity*;

PTE: punção traqueoesofágica;

PVJ: pressão venosa jugular;

Qt.: quimioterapia;

QT/RT ou QRT: quimiorradioterapia;

Rad: radical;

RC: ressuscitação;

RDC: regra de decisão clínica;

Rec: reconstrução cervical;
ROC: *Receiver Operating Characteristic*;
Rtpré ou Rt: radioterapia prévia;
Rt+dissec: Radioterapia prévia + disseção cervical;
Rx: raios X;

S: sexo;
SE: sensibilidade;
seps: sepses;
SNG: sonda nasogástrica;
subglot: subglótico;
supraglot: supraglótico;
Sut: sutura;
sutmec: sutura mecânica;

T' tempo;
tab: tabaco;
tireo: tireoidectomia;
Tpré: traqueotomia prévia;
t'Cg: duração da cirurgia;
TP: tempo de trombina;
TTPA: tempo da tromboplastina;
t'RT/Cg: tempo entre a Rt e a cirurgia;
tab: tabaco;
TMN: (T) *Primary Tumor*; (M) *Distant Metastasis*; (N) *Regional Lymph Nodes*; *Staging System for the Larynx (7th ed., 2010)*;
traqueo: traqueotomia;
transglot: transglótico;
transf: transfusão sanguínea;

Uni: análise univariada;
Ur: uréia;

vom: vômitos;
VPP: valor preditivo positivo;
VPN: valor preditivo negativo;

Warf: warfarina

Índice

Fatores preditivos para o desenvolvimento de fistula faringocutânea pós laringectomia total: uma revisão sistemática	1
Resumo	1
Abstract	2
Derivação de uma regra de decisão clínica para predição de desenvolvimento de fistula faringocutânea pós laringectomia em doentes do IPOPGF-EPE do Porto	3
Resumo	3
Abstract	4
Preâmbulo	5
Organização da tese	6
Capítulo 1 - Regras de decisão clínica	7
Capítulo 2 - Fatores preditivos para o desenvolvimento de fistula faringocutânea pós laringectomia total: uma revisão sistemática	11
1. Introdução	11
2. Materiais e Métodos	13
3. Resultados	16
3.1 Caracterização dos estudos	24
3.2 Fatores de risco	24
3.3 Fatores de risco avaliados	31
3.4 Síntese dos fatores de risco	36
4. Discussão	46
Capítulo 3 - Derivação de uma regra de decisão clínica para predição de desenvolvimento de fistula faringocutânea pós laringectomia em doentes do IPOPGF-EPE do Porto	50
1. Introdução	50
2. Materiais e métodos	50
I) Tipo de estudo e seleção de participantes	50

II) Recolha de dados	51
III) Cálculo da amostra.....	52
IV) <i>Outcome</i>	53
V) Análise estatística.....	53
3. Resultados	54
4. Discussão.....	62
Conclusões e recomendações.....	66
Referências bibliográficas	67
ANEXO I	72

Índice de tabelas

Tabela 1: Fases para o desenvolvimento de uma regra de decisão clínica.....	8
Tabela 2: Caracterização dos estudos cujos grupos de pacientes foram tratados com a intervenção faringolaringectomia total (FLT) segundo o tipo e a qualidade dos estudos.....	18
Tabela 3: Caracterização dos estudos cujos grupos de pacientes foram tratados com a intervenção faringolaringectomia total e de resgate (FLTeR) segundo o tipo e a qualidade dos estudos.....	19 a 22
Tabela 4: Caracterização dos estudos cujos grupos de pacientes foram tratados com as intervenções laringectomia total e de resgate (LTeR) e faringolaringectomia total de resgate (FLTdeResgate) segundo o tipo e a qualidade dos estudos.....	23
Tabela 5 a 7: Associação dos fatores avaliados pelos estudos com o desenvolvimento da fístula faringocutânea... a 30	26
Tabela 8: POSSUM: variáveis fisiológicas.....	42
Tabela 9: POSSUM: variáveis de severidade da cirurgia.....	43
Tabela 10: POSSUM: complicações.....	43
Tabela 11: Classificação <i>American Society of Anesthesiologists Risk Classification System (ASA)</i>	44
Tabela 12: Caracterização da amostra segundo o estadió TNM.....	54
Tabela 13: Caracterização da amostra segundo a classificação T.....	54
Tabela 14: Caracterização da amostra segundo a classificação M.....	55
Tabela 15: Caracterização da amostra segundo a classificação N.....	55
Tabela 16: Análise univariada e multivariada da relação entre as variáveis incluídas na RDC e a frequência da fístula faringocutânea.....	57
Tabela 17: Estratificação do risco da escala ASA e medidas de precisão.....	58
Tabela 18: Estratificação do risco de desenvolvimento da fístula faringocutânea para o modelo.....	60
Tabela 19: Estratificação do risco do modelo e medidas de precisão para os diferentes <i>cut offs</i>	62

Índice de figuras

Figura 1 – Fluxograma da estratégia da revisão sistemática.....	15
Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....	17
Figura 3 – Curvas ROC do modelo original (Model1) e do modelo otimizado.....	61

Fatores preditivos para o desenvolvimento de fístula faringocutânea pós laringectomia total: uma revisão sistemática

Resumo

Objetivo: Determinar os principais fatores preditivos para o desenvolvimento da fístula faringocutânea e identificar os sistemas de estratificação de risco para a fistulização já existentes.

Materiais e métodos: Realizou-se uma pesquisa sensível sobre os fatores e sistemas de estratificação para a predição de desenvolvimento da fístula faringocutânea nas bases de dados *MedLine*, *Scopus*, *Cochrane Central*, *CDSR*, *clinicaltrials.gov*. Os estudos foram selecionados segundo os critérios de inclusão até Abril de 2012 e avaliados individualmente em processo cego quanto a análise e metodologia empregadas, por 2 investigadores independentes. A ocorrência de discordância entre os pesquisadores foi resolvida por consenso. Foram preenchidos formulários próprios para a identificação e análise dos fatores de risco e de sistemas e avaliada a qualidade dos estudos através da escala STROBE.

Resultados: Dos 846 estudos identificados, um total de 39 foi incluído na revisão, sendo 37 estudos somente com análise de fatores de risco, 2 com escalas de avaliação para morbidade geral e fatores de risco e 1 estudo com escala de avaliação. Os fatores de risco considerados como mais importantes para a fistulização foram deficiência nutricional, escala ASA, consumo elevado de álcool, anemia (< 12.5 g/dl) e hipo albuminemia (< 3.7 g/L) pré operatórias, presença de comorbidades, presença de metástases cervicais (N avançado), localização e extensão do tumor primário, radioterapia e quimioradioterapia prévias, traqueotomia de urgência, *status* da margem cirúrgica, duração da cirurgia, experiência do cirurgião, complicações locais da ferida operatória, realização da transfusão intraoperatória e relação entre a permanência da sonda nasogástrica (SNG) e o início da alimentação oral.

Conclusões: Múltiplos fatores de risco estão associados com a formação da fístula faringocutânea e ainda não existe um consenso na literatura. As principais variáveis (n=11) relacionadas ao desenvolvimento da fístula faringocutânea foram sumarizadas. Não foi encontrada nenhuma classificação adequada para o desenvolvimento de um modelo preditivo. Os resultados obtidos serão a base para a derivação de uma regra de decisão clínica.

Palavras-chave: *fístula faringocutânea; fatores de risco; fatores preditivos; laringectomia total; faringolaringectomia.*

Predictive factors for the development of the pharyngocutaneous fistula postlaryngectomy: a systematic review

Abstract

Aim: To determine the most important predictive factors which favors the development of the pharyngocutaneous fistula and identify the risk stratification models for the fistula.

Material and methods: A sensible research about the predictive factors and stratification systems for the development of the pharyngocutaneous fistula was carried out using MedLine, Scopus, Cochrane Central, CDSR, clinicaltrials.gov databases. The selected studies were blindly collected according inclusion criteria until April 2012 by 2 independent researchers. They were individually evaluated and the occurrence of disagreement among researchers was solved by consensus. The forms were properly filled to identify and analyze the risk factors and available systems and the quality of the studies by STROBE scale.

Results: From the 846 identified studies, a total of 39 studies were selected, including 37 studies with only analysis of risk factors, with two studies of rating scales for general morbidity and risk factors and one study with assessment scale for morbidity. The most important variables related to the fistula are nutritional deficiency, scale ASA, high consumption of alcohol, anemia (<12.5 g / dl) and hypoalbuminemia (<3.7 g / L) before surgery, presence of co-morbidities, N advanced, location and extent of primary tumor, pre-radiotherapy and pre-chemo radiotherapy treatment, emergency tracheotomy, surgical margin status, surgery's duration, surgeon's experience, local complications of the wound, performance of intraoperative transfusion and relationship between nasogastric tube and oral feeding.

Conclusion: Multiple risk factors are associated with pharyngocutaneous fistula formation and there is still no consensus in the literature. The main variables (n=11) related to the development of the pharyngocutaneous fistula were summarized. It was not found an adequate predictive model and the results from the systematic review are going to be the origin to a derivation of a clinical decision rule.

Key-words: *pharyngocutaneous fistula; predictive factors; risk factors; postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula; total laryngectomy; pharyngolaryngectomy.*

Derivação de uma regra de decisão clínica para predição de desenvolvimento de fístula faringocutânea pós laringectomia em doentes do IPOPG-EPE do Porto

Resumo

Objetivo: Derivar uma regra de decisão clínica (RDC) para a predição de desenvolvimento de fístula faringocutânea pós cirurgia oncológica de laringe e hipofaringe numa amostra de doentes do IPOPG do Porto.

Materiais e métodos: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo e foram recolhidas todas as variáveis identificadas como pertinentes para o desenvolvimento da fístula faringocutânea obtidas pela revisão sistemática. Consultaram-se todos os processos clínicos dos doentes laringectomizados/faringolaringectomizados (n=171) consecutivamente no IPOPG-EPE do Porto entre Fevereiro de 2006 e Junho de 2011. A análise univariada e multivariada - através de regressão logística - dos fatores foram realizadas para derivação de um modelo preditivo e consequente criação de um *score*. Calcularam-se medidas de validade diagnóstica para as categorias de risco criadas: alto risco; alto e médio/alto risco; alto, médio/alto e médio/baixo risco.

Resultados: A escala ASA, a quimio radioterapia e a traqueotomia de urgência foram fatores significativos na análise univariada. Na análise multivariada, só a classificação ASA manteve uma associação estatisticamente significativa com o desenvolvimento da fístula. Desenvolveu-se um modelo incluindo as variáveis que propiciaram os valores de sensibilidade e especificidade mais elevados. A área sob a curva ROC do modelo criado foi de 0.76 (IC95% 0.64-0.87). No grupo de alto risco, a especificidade foi de 93%, com *Likelihood ratio* positivo de 7.10 e valor preditivo positivo de 76%. Juntando os grupos de médio/baixo, médio/alto e alto risco obteve-se uma sensibilidade de 92% com *Likelihood ratio* negativo de 0.25 e valor preditivo negativo de 89%.

Conclusões: Foi criado um modelo preditivo com potencial para identificar doentes de alto risco para o desenvolvimento da fístula faringocutânea. As medidas de validade diagnósticas obtidas para o modelo de predição foram substanciais. No entanto, existe ainda a necessidade da realização de estudos mais amplos e prospetivos para a sua validação e otimização.

Palavras-chave: *regra de decisão clínica, fístula faringocutânea, fatores de risco, validade diagnóstica, modelo de predição*

Derivation of a clinical decision rule for predictive factors for the development of pharyngocutaneous fistula postlaryngectomy of patients from IPOPFG-EPE of Porto

Abstract

Objective: This study aims to derive a clinical decision rule (CDR) in order to predict the formation and development of pharyngocutaneous fistula after surgery of the larynx and hypopharynx cancer in a population of patients from IPOPFG of Porto.

Material and methods: It was performed a retrospective collection of all variables related to the development of the pharyngocutaneous fistula according to systematic review from 171 patients consecutively operated of total laryngectomy/ pharyngolaryngectomy between February 2006 until June 2011 from IPOPFG of OPorto. The univariate and multivariate analysis (by logistic regression) of factors were performed to develop a predictive model and a score. It was obtained values for diagnostic accuracy to the 4 established categories: high risk, high and moderated/high risk, high and moderated/high, moderated/low risk.

Results: ASA scale, QRT and tracheotomy performed before surgery were the most significant factors in univariate analysis. In multivariate analysis, ASA was considered as an independent factor for the development of fistula. Therefore, the derivation of a predictive model was done with factors which gave us the best values of sensitivity and specificity. The models' AUC value was 0.76 (IC95% 0.64-0.87). In the group of high risk the specificity was 93% with positive Likelihood ratio of 7.10 and positive predictive value of 76%. With groups of moderated/low, moderated/high and high risk it was obtained a sensitivity of 92% with negative Likelihood ratio of 0.25 and negative predictive value of 89%.

Conclusion: This study determined a potential predictive model to identify the patients with high risk to develop the pharyngocutaneous fistula. The derived model's diagnostic accuracy measures were substantial. Nevertheless, it is essential to perform prospective and large studies for it derivation.

Keys-words: *clinical decision rule, pharyngocutaneous fistula, risk factors, accuracy diagnostic, predictive model*

Preâmbulo

A fístula faringocutânea é uma importante complicação pós cirúrgica de doentes com cancro de laringe e hipofaringe e tem uma prevalência descrita na literatura que varia entre 9 a 25%.^(Makitie et al., 2006)

Com a sua ocorrência, sabemos que existem consequências imediatas para os doentes, como por exemplo, uma recuperação pós operatória tardia e mais prolongada, um desgaste físico-psíquico maior decorrente dos tratamentos realizados e da situação penosa para o doente. Além disso, podem surgir várias consequências tardias derivadas da complicação, como a infeção local da ferida operatória com extensão e desenvolvimento da mediastinite, de sepses, de disseminação da infeção pelo trajeto vasculo-nervoso, com rotura dos grandes vasos e morte.^(Makitie, Irish, & Gullane, 2003; Redaelli de Zinis et al., 1999)

O atraso na recuperação pós operatória do utente leva ao adiamento do início dos tratamentos complementares dos doentes, como a radio e a quimioterapia, e conseqüentemente pode-se modificar o prognóstico e a recuperação adequada do mesmo. Adicionalmente, os custos despendidos em internamentos prolongados para o tratamento desta complicação são muito superiores para o sistema de saúde e para a sociedade.^(Esteban et al., 2006; Ikiz, Uca, Guneri, Erdag, & Sutay, 2000; Schwartz et al., 2004)

Apesar da sua importância, sabemos que ainda não há um consenso entre os autores relativamente aos principais fatores determinantes para o desenvolvimento da fístula faringocutânea. Essa etapa é essencial para a sua prevenção. Da mesma forma, as regras de decisão clínica são instrumentos importantes desenvolvidos para auxiliar o clínico de maneira rápida e eficiente na identificação dos sujeitos com risco acrescido pela criação de um *score* através da melhor evidência existente sobre o tema.

Constatou-se que no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPOPFG- EPE) ainda não existia um estudo sobre o tema entre os doentes operados. Adicionalmente, observou-se a necessidade da utilização de um modelo de predição com aplicabilidade clínica.

Portanto, todos esses fatores e preocupações inumerados anteriormente constituíram a base da motivação para o desenvolvimento do tema escolhido nesta dissertação.

Inicialmente o assunto será abordado através de uma revisão sistemática, onde se pretende sumarizar os fatores de risco e os sistemas de estratificação mais importantes para a predição do desenvolvimento da fístula. Posteriormente, pretende-se realizar a derivação de um modelo de predição para o desenvolvimento da fístula faringocutânea através de metodologia adequada com base na população de doentes do IPOPFG do Porto a fim de identificar e estratificar os grupos de mais alto risco para a ocorrência da complicação no pós-operatório.

Organização da tese

Esta tese apresenta essencialmente três grandes capítulos:

1) Inicialmente (Capítulo 1), serão feitas breves considerações a respeito das regras de decisão clínica (RDC): a definição, a metodologia correta para o processo de derivação, ou seja, a fase de criação que particularmente interessa, além da descrição de suas principais características.

2) Dado que um dos primeiros passos para o desenvolvimento de uma RDC consiste na elaboração de uma listagem dos fatores preditivos do *outcome* de interesse, no capítulo seguinte (Capítulo 2), será realizada uma revisão sistemática sensível sobre os fatores de risco para o desenvolvimento da fístula faringocutânea, com a identificação de todos os estudos pertinentes sobre o tema, de acordo com os critérios de inclusão definidos. Da mesma forma, serão avaliadas a existência e a qualidade de modelos preditivos já descritos na literatura sobre o tema. A revisão sistemática realizada será a base para o desenvolvimento da regra de decisão clínica a preconizar. Neste capítulo, serão descritos o estado da arte, o objetivo, os materiais e os métodos, os resultados e será feita uma discussão a respeito da síntese das variáveis.

3) A última fase (Capítulo 3) será propriamente a derivação da RDC com uma metodologia padronizada para uma elaboração correta de um modelo preditivo. Pretende-se determinar um *score* de risco para os doentes operados de cancro da laringe e de hipofaringe no IPOPG-EPE do Porto relativo ao desenvolvimento da fístula faringocutânea e determinar as medidas de validade diagnósticas para o modelo. Dessa forma, será construído um instrumento de auxílio clínico na determinação do diagnóstico e do prognóstico em doentes operados de cancro da laringe e de hipofaringe no sentido de ajudar a identificar os grupos de doentes de risco para a ocorrência da fístula faringocutânea pós laringectomia. Assim, pretende-se minimizar o desenvolvimento desta terrível complicação.

Capítulo 1 - Regras de decisão clínica

Definição

As regras de decisão clínica (RDC) são instrumentos de orientação das decisões médicas em cuidados de saúde de forma a aumentar a precisão do diagnóstico e prognóstico ao sumarizar num índice numérico a probabilidade de determinado *outcome*. Geralmente são criadas através de regressão logística como resultado de uma pesquisa original e demonstram a probabilidade de uma doença ou de um evento de interesse ou sugerem um diagnóstico ou uma determinada intervenção. As RDC devem incluir três ou mais características específicas do doente - história clínica, exame físico ou exames diagnósticos e/ou crenças - descritas como associadas com o *outcome*. (Beattie & Nelson, 2006; Blackmore, 2005; Childs & Cleland, 2006; Laupacis, Sekar, & Stiell, 1997; Lijmer et al., 1999; McGinn et al., 2000; Reilly & Evans, 2006; Reynolds, 2001; Sackett, Rosenberg, Gray, Haynes, & Richardson, 1996; Stiell, 2000; Stiell & Bennett, 2007; Stiell & Wells, 1999; Wasson, Sox, Neff, & Goldman, 1985)

Características

As RDC devem apresentar as seguintes características: (Blackmore, 2005)

- 1) Importância clínica: demonstrar uma questão clínica de importância suficiente para justificar os custos do seu desenvolvimento - por exemplo o grau de incerteza clínica, o subdiagnóstico e a prevalência da doença - e justificar o tempo despendido por clínicos na aquisição e implementação da regra;
- 2) Valor: deve ter valor científico para os clínicos a fim de permitir a sua aceitação e adoção na rotina diária;
- 3) Reprodutibilidade: deve demonstrar resultados consistentes quando usada na prática clínica por todos os usuários - variabilidade interobservador;
- 4) Fácil de usar: a complexidade da regra deve ser proporcional ao nível dos usuários que normalmente aplicarão a regra na prática clínica;
- 5) Relevância clínica: os resultados da regra devem demonstrar informação útil para os clínicos;
- 6) Sugerir uma mudança de comportamento: o uso da regra deve apresentar potencial para mudanças nos cuidados de saúde dos doentes;
- 7) Validade: a regra deve ser útil para outro grupo diferente do estudo inicial para demonstrar validade externa.

Fases de desenvolvimento

Existem diferentes fases para o desenvolvimento de uma RDC:

Tabela 1: Fases para o desenvolvimento de uma RDC. Fonte: (Beattie & Nelson, 2006):

<i>Estadio de desenvolvimento</i>	<i>Racional</i>	<i>Estratégia de pesquisa</i>	<i>Utilidade clínica</i>
Necessidade	Preocupação de inadequada deteção precoce de determinada condição; excessivos custos; resultados pobres		
Desenvolvimento inicial	Identificar todos os fatores preditivos relevantes e medidas de resultados	Observações clínicas, revisão da literatura, grupos de doentes, opiniões de especialistas	
Derivação	Determinar as variáveis que possam ser os fatores preditivos mais importantes	Determinar a amostra; obter as medidas de precisão e assegurar seguimento completo	Propor o modelo
Validação: nível 4	Informação preliminar ao observar a estabilidade da regra proposta na população	Não validada ou validada com dados retrospectivos	Necessidade de validação antes de aplicabilidade na clínica
Validação: nível 3	Determinar se o modelo proposto é estável para outra amostra similar	Prospetivo, amostra e examinadores similares	Pode ser usada para doentes similares
Validação: nível 2	Determinar se o modelo proposto oferece resultados similares para uma variedade de doentes	Prospetivo, com uma variedade de doentes e clínicos. Um estudo extenso ou vários pequenos estudos	Pode ser usado em uma variedade de locais consistentes com doentes e clínicos
Validação: nível 1	Determinar se o modelo proposto melhora a prática clínica e muda o comportamento clínico; determinar se o uso da regra melhora os resultados dos doentes	Estudos prospetivos com uma grande variedade de sujeitos e clínicos, com no mínimo 1 estudo de análise de impacto que descreva a melhoria na prática clínica	Pode ser usado em uma grande variedade de locais com confiança que os resultados serão melhores

Deve ser desenvolvida através de uma metodologia adequada e padronizada. (Beattie & Nelson, 2006; McGinn, et al., 2000) Nesta tese, interessa-nos principalmente o desenvolvimento inicial e a derivação da RDC.

Desenvolvimento inicial e derivação

Os autores (Altman et al., 2001; Beattie & Nelson, 2006; Bossuyt et al., 2003; Childs & Cleland, 2006; Cook, 2008; Laupacis, et al., 1997; Lijmer, et al., 1999; McGinn, et al., 2000; Monteiro-Soares & Dinis-Ribeiro, 2010; Reilly & Evans, 2006; Stiell, 2000; Stiell & Bennett, 2007; Stiell & Wells, 1999; Vandembroucke et al., 2007; Wasson, et al., 1985) definiram as etapas da derivação de uma RDC que foram resumidas abaixo:

1) Definição clara de um *outcome* de interesse que seja clinicamente importante e que possa ser mensurado. A presença ou ausência do *outcome* deve ser determinado sem que as variáveis preditivas sejam conhecidas (com ocultação).

2) Determinação dos possíveis fatores preditivos - variáveis de interesse - para o diagnóstico ou prognóstico do *outcome* de interesse: muitas dessas variáveis podem não fazer parte da regra, sem alterar o valor da RDC desenvolvida. A análise estatística determina quais os grupos de variáveis que proporcionam o melhor grau de precisão e quais os preditores que podem ser retirados da possível RDC.

As variáveis devem ser claramente definidas e identificadas, preferencialmente coletadas prospectivamente e de forma cega para a presença ou ausência do *outcome*, de forma padronizada por indivíduos treinados. A coleta de dados de forma retrospectiva pode não ser tão completa e precisa como a forma prospectiva.

Deve haver equilíbrio entre as variáveis incluídas e o tamanho da amostra: recomenda-se 10 a 15 sujeitos para a identificação de um fator preditivo.

Descrever detalhadamente os métodos usados para a recolha dos dados e do *outcome* de maneira a permitir a sua replicação, preferencialmente usando as classificações (STARD ou STROBE).

3) Descrição e seleção dos sujeitos: a descrição das características da amostra deve salientar os aspetos importantes que possam afetar o desempenho da regra. A seleção dos sujeitos deve ser realizada sem enviesamento e ser representativa da população em estudo, preferencialmente num estudo de coorte prospectivo. A perda de seguimento do doente deve ser a menor possível.

4) Descrição qualitativa do local onde o estudo foi realizado: pode afetar o tipo de doentes e de experiência dos clínicos em derivar e validar a regra. Descrever o tipo de instituição (primária, secundária ou terciária), o local (gabinete, clínica, departamento de emergência ou hospital) e se o local é determinado para o ensino.

5) Tamanho da amostra: a determinação do tamanho da amostra deve levar em conta os riscos e benefícios da decisão clínica baseada na regra, a prevalência do *outcome* e o grau de precisão do intervalo de confiança (IC). Encontra-se descrito que por cada variável preditiva a ser testada devem ser incluídos pelo menos 10 a 15 sujeitos.

6) Estabelecer a presença ou ausência da condição de interesse, de acordo com o teste de referência - *Gold Standard*-, realizada por um segundo examinador com ocultação para os resultados anteriores. O teste de referência deve ser fácil e seguro na aplicação a todos os doentes e refere-se ao critério em que é baseado o diagnóstico - se o doente tem ou não tem a condição de interesse-. É necessário levar em consideração o período de tempo e seguimento necessários para que o *outcome* aconteça.

7) Descrever e justificar o método matemático usado para derivar a RDC: geralmente deve ser usada a regressão logística multivariada ou a análise de sobrevivência - regressão Cox- para determinar quais as variáveis preditivas que tem relação independente sobre o *outcome*. A análise permite o cálculo do *odds ratio* (OR) e deve ser *intention-to-treat*, isto é, incluir inclusivamente os sujeitos eliminados, seja por morte ou por eventos adversos.

8) Descrever os resultados de uma regra de decisão clínica: apresentar tabela 2x2, cálculos da sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, *Likelihood ratios* e curva ROC com o intervalo de confiança 95% - IC95%-. Um teste de precisão deve separar os sujeitos portadores daqueles sem a condição de interesse e pode ser mensurado pela curva ROC. A curva ilustra a relação entre verdadeiros positivos e falsos positivos.

Considerações

As regras de decisão clínica são instrumentos valorizados para diminuir a incerteza nas decisões dos profissionais de saúde e criadas para auxiliar, simplificar e aumentar a precisão na determinação do diagnóstico e prognóstico dos doentes, através de uma metodologia padronizada na estimativa do risco de desenvolvimento de determinado *outcome*. (Beattie & Nelson, 2006; Lijmer, et al., 1999; Stiell, 2000)

Em geral, são derivadas a partir de uma pesquisa original. A seleção dos fatores preditivos a testar na RDC deve ser proveniente de uma revisão sistemática. Portanto, inicialmente pretende-se realizar uma revisão sistemática sensível e metodologicamente correta para identificar os estudos com fatores de risco ao desenvolvimento da fístula faringocutânea pós laringectomia total ou faringolaringectomia e simultaneamente identificar os modelos preditivos existentes na literatura sobre o tema. Considera-se um passo essencial para a posterior derivação de uma RDC pertinente.

Capítulo 2 - Fatores preditivos para o desenvolvimento de fístula faringocutânea pós laringectomia total: uma revisão sistemática

1. Introdução

A fístula faringocutânea (PCF) é uma complicação comum no pós-operatório após laringectomia total e faringolaringectomia. Esta condição pode ser definida como uma deiscência do encerramento da mucosa faríngea, resultando num extravasamento de saliva e comunicação da região faríngea com a pele, promovendo uma drenagem de saliva diretamente para a região cervical. (Makitie, et al., 2003)

A incidência descrita na literatura oscila entre os 5 a 65 % nas décadas de 70 e 80 e entre os 9 e 25% na última década. Muitos fatores são descritos como predisponentes para a formação da fístula, sendo divididos em fatores relacionados com o doente e respetivas comorbilidades e fatores locais (da doença e do tratamento). (Makitie, et al., 2006) No entanto, ainda não existe um consenso entre os autores. (Galli, De Corso, Volante, Almadori, & Paludetti, 2005; Makitie, et al., 2006)

As principais comorbilidades e fatores gerais do doente potencialmente relacionadas com o desenvolvimento da fístula são a presença de diabetes, de doenças hepáticas, de doença pulmonar obstrutiva crónica, de doença vascular periférica, do hipotiroidismo, do uso de medicação imunossupressora, dos baixos níveis de hemoglobina e albumina pré e pós-operatórias assim como de um estado nutricional deficiente.

Os fatores locais citados como possíveis predisponentes à formação da fístula incluem o local primário do tumor e o seu estadio, a doença residual pós cirurgia, a aplicação de radioterapia pré e pós operatória (dose e campo), a realização de traqueostomia pré-operatória, a disseção cervical concomitante com a laringectomia, a técnica e material cirúrgico utilizados para o encerramento da mucosa faríngea, a experiência do cirurgião, a ocorrência de vômitos no pós-operatório, a remoção precoce da sonda nasogástrica e o início precoce da alimentação oral.

Os sinais e sintomas da fístula geralmente são clinicamente visíveis entre o 7º e 11º dia pós-operatório. Assim, na maioria das vezes o diagnóstico é feito por observação clínica, mas existem exames para confirmação como o exame radiológico contrastado da deglutição e, mais raramente, a tomografia computadorizada da região cervical. (Makitie, et al., 2003) Os primeiros sinais clínicos são o eritema da ferida operatória e os sinais inflamatórios ténues dos tecidos moles adjacentes. Os doentes podem apresentar febre, particularmente se há drenagem purulenta associada à fístula. Alguns autores relacionam a febre nas primeiras 48 horas pós-operatórias ao desenvolvimento da fístula e à infeção da ferida operatória. Entretanto, a febre demonstra ser um sinal precoce de inflamação e da contaminação da ferida por agentes patogénicos da faringe, que a seguir apresenta deiscência e necrose do tecido. (Esteban, et al., 2006; Friedman et al., 1999; Makitie, et al., 2003)

A fístula apresenta inúmeras classificações, mas a mais usada é de acordo com o tamanho: pequena (menos que 0.5 cm), média (0.5 a 2 cm) e grande (maior que 2 cm) (Papazoglou, Doundoulakis, Terzakis, & Dokianakis, 1994). Existe, ainda, uma classificação usada de acordo com o tempo e tipo de tratamento realizado para o seu encerramento: Tipo A: fístula com encerramento através de cuidados locais em 30 dias; Tipo B: fístula com encerramento através de cuidados locais e/ou cirúrgicos em mais de 30 dias; Tipo C: encerramento realizado por tratamento cirúrgico com reconstrução por retalhos. (Dequanter et al., 2004) Em

resumo, o tratamento da fístula pode ser conservador ou cirúrgico, dependendo do tempo de aparecimento, do tamanho e da evolução favorável ou não.

O sucesso do tratamento também depende do reconhecimento precoce da fístula e da atuação imediata para a sua resolução, a fim de evitar complicações que podem tornar-se catastróficas e letais para os doentes. As áreas suspeitas de coleções de hematomas devem ser drenadas e aspiradas imediatamente, com abertura da ferida operatória, para evitar que a fístula formada se estenda para o feixe vasculo-nervoso, com risco de erosão da veia jugular e da artéria carótida, ou que comprometa a integridade da parede posterior da traquéia com risco de aspiração, de pneumonia, de mediastinite e mesmo de sepses. O uso de antibióticos é preconizado e a manutenção da sonda nasogástrica ou a realização de gastrostomia para alimentação e suporte nutricional são essenciais. O curativo compressivo da ferida com colar cervical ou *pack* feito 2 vezes por dia, mais raramente por 4 vezes, é imperativo. Caso a drenagem se apresente purulenta, realiza-se a recolha com esfregaço para o estudo bacteriológico e ajuste terapêutico. Podem ainda aplicar-se medidas locais como a aplicação de antissépticos, substâncias para desbridamento de tecido necrótico e adjuvantes da cicatrização.

A maioria das pequenas fístulas em tecidos sem radioterapia prévia cura-se por segunda intenção com tratamento conservador intensivo. (Makitie, et al., 2003) Fístulas associadas com perda extensa de tecido cutâneo e deiscência da mucosa, além de poderem estar associadas a doença residual ou recorrência, na maioria das vezes requerem a necessidade da reconstrução cirúrgica com retalhos locais, regionais ou microvasculares. Entretanto, exceto se houver exposição de estrutura vital, deve aguardar-se até que qualquer sinal de infeção local seja debelado e o processo de granulação do tecido saudável seja completo (normalmente 30 a 40 dias) antes que a reconstrução cirúrgica seja realizada. (Makitie, et al., 2006) Entre os possíveis tipos de reconstrução e dependendo da experiência do cirurgião, podem ser usados os retalhos regionais (retalho miocutâneo do músculo peitoral maior ou latíssimo dorsal). Os retalhos sem feixe vascular axial, como o esternocleidomastóideo ou trapézio, podem levar ao insucesso da reconstrução. (Makitie, et al., 2003)(Dequanter, et al., 2004; Makitie, et al., 2003; Schwartz et al., 2004)

A escolha do *outcome* “fístula” para a revisão foi devida ao fato de considerarmos essa uma das complicações mais importantes no pós-operatório de doentes laringectomizados e faringolaringectomizados que pode originar múltiplos efeitos adversos de impacto para o doente e para a sociedade. A sua ocorrência aumenta o tempo de internamento e conseqüentemente os custos do tratamento são amplamente superiores quando comparados aos dos doentes sem complicações pós operatórias. (Esteban, et al., 2006)

Adicionalmente, esta complicação pode provocar o atraso no início dos tratamentos complementares (como a radio/quimioterapia), aumenta a debilidade física e psíquica do doente ao atrasar o início da alimentação oral e assim a sua recuperação pós operatória é dificultada. Existe ainda a possibilidade, embora rara, de complicações derivadas da fístula, como por exemplo, a dissecação e a rutura da artéria carótida, a sepses, a mediastinite, a broncopneumonia e a morte. Além disso, a fístula faringocutânea raramente também pode levar a efeitos tardios, como a estenose faríngea e as disfunções da deglutição com grande impacto negativo na qualidade de vida dos doentes. (Dequanter, et al., 2004; Makitie, et al., 2003; Schwartz, et al., 2004)

Apesar da sua importância, atualmente ainda não existe um consenso entre os autores relativamente aos principais fatores de risco associados com o seu desenvolvimento. Portanto, o principal motivo desta revisão sistemática é a determinação dos principais fatores preditivos para o desenvolvimento da fístula faringocutânea segundo a literatura e a identificação dos modelos de estratificação de risco existentes para a fistulização.

2. Materiais e Métodos

Realizou-se uma revisão sistemática sobre os fatores preditivos da ocorrência de fistula faringocutânea de acordo com a metodologia do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2008. (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Ed. Julian PT Higgins and Sally Green, 2008). As fontes de pesquisa utilizadas foram: *MedLine*, *Scopus*, *Cochrane Central*, *CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews)*, *clinicaltrials.gov*, pesquisa em revistas e livros relacionados com o assunto e resumos de congressos e reuniões científicas, além da utilização de referências dos artigos incluídos e contactos com especialistas da área. A seleção dos estudos foi feita por dois investigadores de forma cega e independente segundo o fluxograma. (figura 1)

A pesquisa foi feita através de termos MesH (*postoperative complications, fistula, pharyngocutaneous fistula, cutaneous fistula, risk factors, laryngectomy*) e combinação de palavras, com a estratégia correta adaptada para cada base de dados e utilizando os filtros da função *Clinical Queries* da Pubmed e aqueles recomendados pela *Cochrane Collaboration*. Incluíram-se os estudos publicados até Abril de 2012.

A *clinical query* utilizada na pesquisa foi:

(*postoperative complications*[MeSH Terms]) OR *postoperative complications*[Title/Abstract]) OR *postoperative complication*[Title/Abstract]) OR *postoperative complication*[MeSH Terms]) OR *complications, postoperative*[MeSH Terms]) OR *complications, postoperative*[Title/Abstract]) OR *complication, postoperative*[Title/Abstract]) OR *complication, postoperative*[MeSH Terms]) OR *surgical wound dehiscence*[MeSH Terms]) OR *surgical wound dehiscence*[Title/Abstract]) OR *dehiscence surgical wound*[Title/Abstract]) OR *dehiscence surgical wound*[MeSH Terms]) OR *anastomotic leaks*[MeSH Terms]) OR *anastomotic leaks*[Title/Abstract]) OR *anastomotic leakage*[Title/Abstract]) OR *anastomotic leakage*[MeSH Terms]) OR *anastomotic leakage*[MeSH Terms]) OR *anastomotic leakage*[Title/Abstract]) OR *healing wound*[Title/Abstract]) OR *healing wound*[MeSH Terms]) OR *fistula*[MeSH Terms]) OR *fistula*[Title/Abstract]) OR *pharyngocutaneous fistula*[Title/Abstract]) OR *pharyngocutaneous fistula*[MeSH Terms]) OR *cutaneous fistula*[MeSH Terms]) OR *cutaneous fistula*[Title/Abstract]) OR *skin fistula*[Title/Abstract]) OR *skin fistula*[MeSH Terms]) OR *external fistula*[MeSH Terms]) OR *external fistula*[Title/Abstract]) OR *salivary gland fistula*[Title/Abstract]) OR *salivary gland fistula*[MeSH Terms]) OR *pharyngostoma*[MeSH Terms]) OR *pharyngostoma*[Title/Abstract]) OR *postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula*[Title/Abstract]) OR *postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula*[MeSH Terms]) AND (((((((((((((((factor risk[MeSH Terms]) OR *factors risk*[MeSH Terms]) OR *risk factor*[MeSH Terms]) OR *risk factors*[Title/Abstract]) OR *causalities*[Title/Abstract]) OR *causalities*[MeSH Terms]) OR *multifactorial causality*[MeSH Terms]) OR *multifactorial causality*[Title/Abstract]) OR *predisposing factors*[Title/Abstract]) OR *predisposing factors*[MeSH Terms]) OR *prognostic factors*[MeSH Terms]) OR *prognostic factors*[Title/Abstract]) OR *etiology*[Title/Abstract]) OR *etiology*[MeSH Terms])))) AND (((((((((((((((laryngectomy[MeSH Terms]) OR *laryngectomy*[Title/Abstract]) OR *pharyngectomy*[Title/Abstract]) OR *pharyngectomy*[MeSH Terms]) OR *pharyngolaryngectomy*[MeSH Terms]) OR *pharyngolaryngectomy*[Title/Abstract]) OR *laryngectomies*[Title/Abstract]) OR *laryngectomies*[MeSH Terms]) OR *neoplasms laryngeal*[MeSH Terms]) OR *cancer of larynx*[MeSH Terms]) OR *cancer of larynx*[Title/Abstract]) OR *larynx cancer*[Title/Abstract]) OR *larynx cancer*[MeSH Terms]) OR *head neck cancer*[MeSH Terms]) OR *head neck cancer*[Title/Abstract]) OR *laryngeal cancer*[Title/Abstract]) OR *laryngeal cancer*[MeSH Terms]) OR *laryngopharyngectomy*[MeSH Terms]) OR *laryngopharyngectomy*[Title/Abstract])

A seleção dos estudos foi realizada por dois investigadores de forma cega e independente através da avaliação dos títulos e dos resumos de todos os estudos recolhidos com ocultação dos autores. (1ª fase)

Os estudos com critérios de inclusão foram selecionados e novamente avaliados pelos revisores na sua versão integral (2ª fase). Reuniões de consenso entre os revisores foram realizadas para a resolução de desacordos em cada fase.

Os critérios de inclusão considerados para a seleção dos estudos foram:

- a) Sítio primário do tumor: laringe e/ou hipofaringe, subdivididos em supraglótico, glótico, infraglótico e hipofaringe que incluíram neoplasia primária do seio piriforme.
- b) Intervenção realizada: laringectomia total, laringectomia total com faringectomia parcial (seio piriforme) com ou sem dissecação cervical, cirurgia de “resgate” em neoplasia primária da laringe e hipofaringe.
- c) Reconstrução: estudos com encerramento primário da faringe.
- d) Estudos com análise dos fatores de risco para a formação da fístula faringocutânea como *outcome* primário.
- e) Estudos com análise das complicações pós operatórias de cirurgia de laringe e hipofaringe em particular para a formação de fístula faringocutânea.

Os critérios de exclusão considerados para a revisão foram:

- a) Estudos de opinião, série de casos e revisão sobre o tema foram excluídos da análise.
- b) Estudos com *outcome* de complicações gerais relacionadas à intervenção sem a análise individual dos dados para o *outcome* fístula.
- c) Estudos em língua estrangeira sem possibilidade de tradução adequada para o inglês, espanhol, francês ou português.
- d) Estudos sem acessibilidade *online* e sem resposta dos autores quanto à solicitação realizada para a obtenção do artigo na sua versão integral.

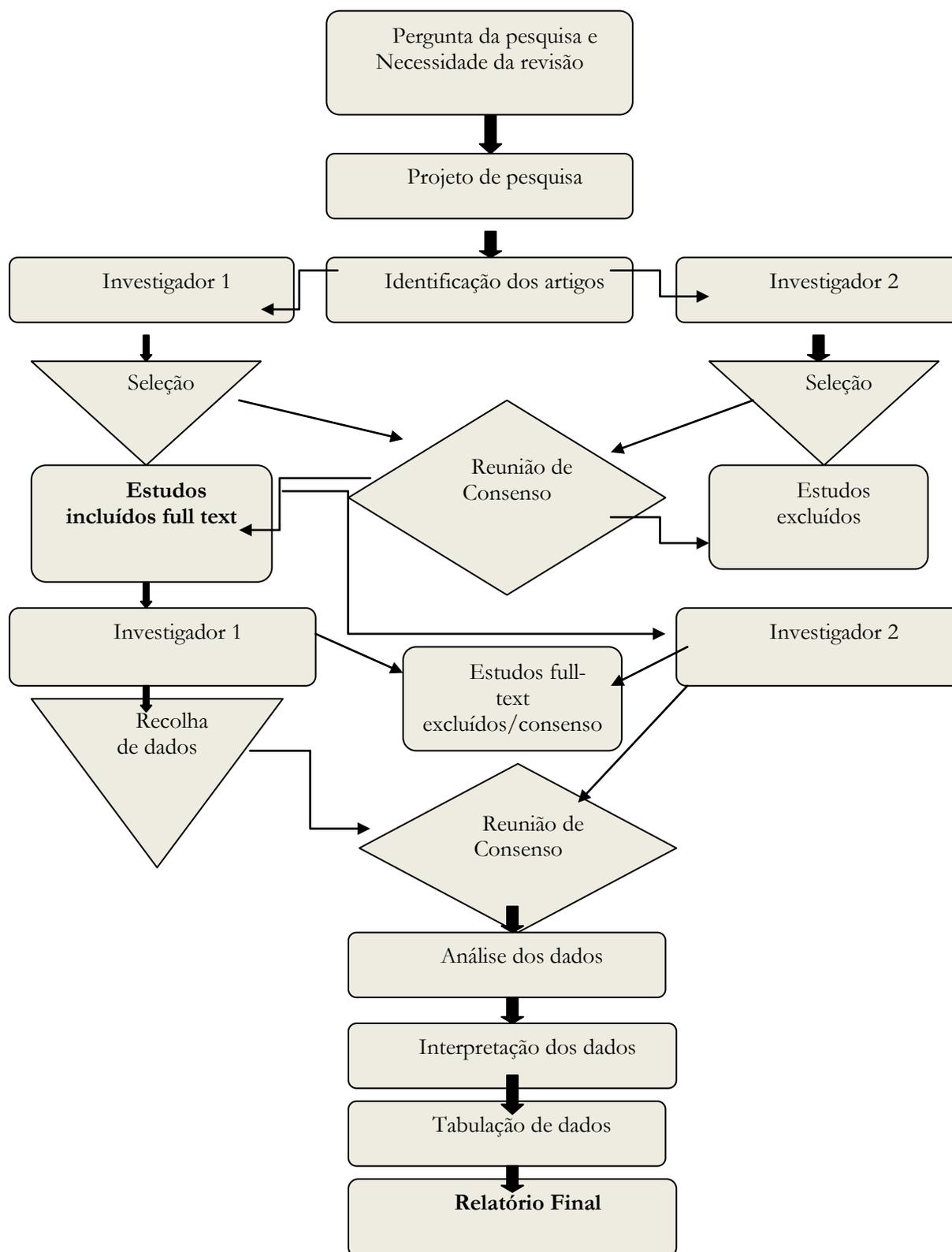


Figura 1 – Fluxograma da estratégia da revisão sistemática

A extração dos dados de cada estudo selecionado foi realizada pela autora principal da revisão. Não houve necessidade de se contactarem os autores dos estudos para esclarecimentos quanto à metodologia aplicada. Os dados extraídos foram:

- 1) Identificação do estudo, do autor, do ano de publicação, da revista;
- 2) Tipo de desenho do estudo;
- 3) Amostra de doentes;
- 4) Intervenção realizada - tipo de cirurgia -;
- 5) Locais de realização do estudo;
- 6) Incidência do *outcome* – fístula - em cada estudo;
- 7) Tempo médio de formação da fístula faringocutânea;
- 8) Fatores de risco analisados no estudo;
- 9) Identificação dos fatores de risco favoráveis e significativos para o *outcome*;
- 10) Identificação dos fatores de risco desfavoráveis e não significativos para o *outcome*;
- 11) Metodologia do estudo - análise estatística realizada -;
- 12) Avaliação da qualidade dos estudos observacionais pelo *checklist* STROBE (versão 3 – Setembro de 2005).

3. Resultados

Foram identificados 846 estudos na primeira fase. Ambos os revisores (Suzana Cecatto e Marco Barbosa) realizaram a análise dos respetivos títulos e *abstracts* de forma independente com ocultação da identificação dos autores. Realizaram-se reuniões entre os revisores para consenso. Excluíram-se 763 artigos. Foram selecionados 83 estudos para avaliação na sua versão integral. Destes, excluíram-se 47 estudos. Assim, foram incluídos 36 estudos nesta revisão até esta fase. Os fatores de exclusão foram registados e analisados. Três estudos foram incluídos na revisão após a consulta de referências dos estudos previamente selecionados. Um total de 39 estudos foi selecionado e em 37 estudos foi realizada a extração dos dados com registos em tabelas Excel. (*figura 2*). Dois estudos selecionados eram referentes a escalas para estratificação do risco de morbilidade e foram descritos mais à frente. (*Farwell et al., 2002; Lancaster et al., 2011*)

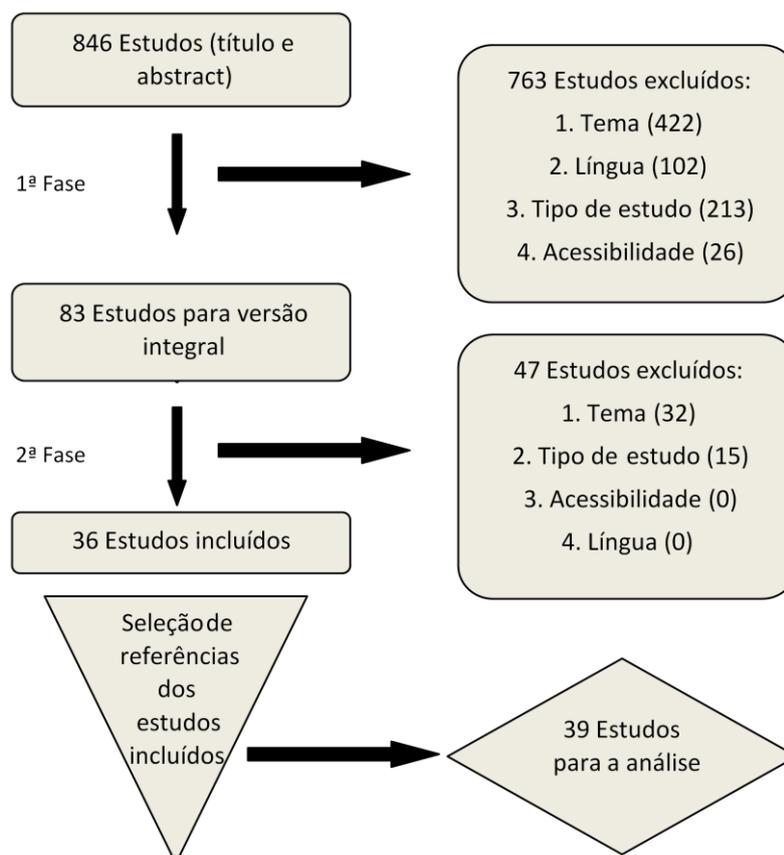


Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos

As tabelas de 2 a 4 referem-se à caracterização dos estudos selecionados. Foram divididos segundo a intervenção realizada nos grupos dos doentes: laringectomia total primária e de resgate/ faringolaringectomia total primária e de resgate. Separaram-se os estudos de acordo com o desenho e foram colocados por ordem crescente da sua avaliação qualitativa através da escala STROBE para estudos observacionais versão de 3 de Setembro de 2005. Quando os estudos receberam a mesma avaliação STROBE foram ordenados pelo tamanho da amostra em análise.

Tabela 2: Caracterização dos estudos cujos grupos de pacientes foram tratados com a intervenção faringolaringectomia total (FLT) segundo o tipo e a qualidade dos estudos

Tipo de estudo	Autor	Amostra	Fístula (%)	T'aparecimento (dias)	Fat. de risco avaliados	STROBE
Coorte retrospectivo	Friedmann, 1999 ⁽³³⁾	138	20.3	5	F, marg, hist, sut, rec, Enc1, Cg, drg, Alimoral, ATB	12
Coorte bidirecional	Calli, 2011 ⁽⁸⁾	182	14.8	NR	I, S, TMN, ext., sut	13

Abreviaturas: Alimoral: início da alimentação oral; ATB: antibióticos; Cg: tipo de cirurgia; drg: drenagem cervical; Enc1: encerramento primário da faringe; ext: extensão da cirurgia; F: febre; hist: diferenciação histológica; I: idade; marg: status margens cirúrgicas; rec: reconstrução cervical; sut: sutura; S: sexo; TMN: estadió; NR: não relatado

Tabela 3: Caracterização dos estudos cujos grupos de pacientes foram tratados com a intervenção faringolaringectomia total e de “resgate” (FLTeR) segundo o tipo e a qualidade dos estudos (cont.).

Tipo de estudo	Autor	Amostra	Fístula (%)	T'aparecimento (dias)	Fatores de risco avaliados	STROBE
Transversal	Morton, 2007 ⁽³⁹⁾	102	17	9	I, S, L, ext, Rtpre, Hb, alb, transf, amilase	18
Caso-controlo	PalomarAsenjo, 2008 ⁽³⁵⁾	66	50	NR	I, Rtpre, dissec, Rt+dissec, Tpre, Hb, ext	16
	Binelfa, 2001 ⁽¹⁹⁾	40	65	13	Nutr, morb, Rtpre, Sut, ATB, hig	8
	Gonzalez, 1998 ⁽¹⁴⁾	195	59	NR	Rtpre, Sut, Tpre, Hb, seps	11
	Saydam, 2002 ⁽³⁷⁾	48	12.5	NR	Rtpre, TMN, hist, Cg, Alimoral	
Coorte retrospectivo	Saki, 2008 ⁽²⁹⁾	146	13	9	S, I, T, morb, Hb, tab, etil, Rtpre, L, Tpre, Cg, sut, ATB, SNG, F, transf, marg, cola, dissec, hist, Alim., CG	12
	Markou, 2004 ⁽²⁷⁾	377	13	9	TMN, I, Rtpre, L, hist, dissec, Tpre, PTE, marg, compllocais	
	Ikiz, 2000 ⁽¹⁵⁾	92	8.9	NR	Rtpre, Tpre, Hist, marg, dissec, TMN, hipof, SNG, miot	13

Abreviaturas: Alimoral: início da alimentação oral; ATB: antibióticos; Cg: tipo de cirurgia; CG: experiência do cirurgião; cola: cola biológica; Compllocais: complicações locais da ferida; dissec: dissecação cervical; etil: álcool; F: febre; Hb: hemoglobina; hig: higiene; hipof: hipofaringe; hist: diferenciação histológica; I: idade; L: tipodelaringectomia; marg: status margens cirúrgicas; miot: miotomia faríngea; morb: morbidades; Nutr: estado nutricional; PTE: punção traqueoesofágica; Rtpre: radioterapia prévia; seps: sepses; S: sexo; SNG: sonda nasogástrica; Sut: sutura; tab: tabaco; Tpre: traqueotomia prévia; TMN: estadió; transf: transfusão sanguínea; NR: não relatado

Tabela 3: Caracterização dos estudos cujos grupos de pacientes foram tratados com a intervenção faringolaringectomia total e de “resgate” (FLTeR) segundo o tipo e a qualidade dos estudos (cont.).

Tipo de estudo	Autor	Amostra	Fístula (%)	T´aparecimento (dias)	Fatores de risco avaliados	STROBE
Coorte retrospectivo	Virtaniemi, 2001 ⁽²³⁾	133	15	13	I, L, IMC, Hb, K, TMN, dissec, morb, Rtpré, t´RT/Cg	13
	Dequanter, 2004 ⁽³¹⁾	135	48.8	9	Nutrc, Rtpré, L, ext, Tpré, rec	
	Papazoglou, 1994 ⁽²⁸⁾	310	9	9	Rtpré, dissec, morb, L, ext, TMN	
	Dedivitis, 2007 ⁽²¹⁾	55	12.7	5	S,I,L,TMN,dissec, Rtpré,Tpré,Sut,Trans, CIRS	13.5
	Cummings, 1977 ⁽²⁶⁾	169	13-17	9-18	Rtpré	
	Cavalot, 2000 ⁽²⁵⁾	293	8-10	10	Rtpré, QRTpré, SNG, Alimoral, ATB, transf, Hb, Tpré, TMN, L, drg, dissec, infec, sut	14
	Soylu, 1998 ⁽²²⁾	295	12.5	NR	TMN, Rtpré, Tpré, dissec, sut, Alimoral	
	Weingrad, 1983 ⁽³⁰⁾	100	4-42	8	Rtpré, ext, Tpré, dissec, rec, T, I, S, transf, t´Cg	15

Abreviaturas: Alb: albumina; Alimoral: início da alimentação oral; ATB: antibióticos; Cg: tipo de cirurgia; CG: experiência do cirurgião; cola: cola biológica; Complocais: complicações locais da ferida; DM: diabetes; DPOC: doença pulmonar; dissec: dissecação cervical; drg: drenagem cervical; etil: álcool; ext: extensão; F: febre; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensão arterial; hig: higiene; hipof: hipofaringe; hist: diferenciação histológica; I: idade; ICC: insuf. cardíaca; infec: infecção; L: tipodelaringectomia; Leuc: leucócitos; marg: status margens cirúrgicas; masc: mascar; miot: miotomia faríngea; morb: morbidades; Nutr: estado nutricional; PTE: punção traqueoesofágica; QRTpré: quimiorradioterapia; Rec: reconstrução cervical; Rtpré: radioterapia prévia; seps: seps; S: sexo; SNG: sonda nasogástrica; Sut: sutura; tab: tabaco; Tpré: traqueotomia prévia; t´RT/Cg: tempo entre a Rt e a cirurgia; tab: tabaco; TMN: estadió; transf: transfusão sanguínea; vom: vômitos; NR: não relatado

Tabela 3: Caracterização dos estudos cujos grupos de pacientes foram tratados com a intervenção faringolaringectomia total e de resgate (FLTeR) segundo o tipo e a qualidade dos estudos (cont.).

Tipo de estudo	Autor	Amostra	Fístula (%)	T'aparecimento (dias)	Fatores de risco avaliados	STROBE
Coorte retrospectivo	Mäkitie, 2006 ⁽³⁴⁾	108	18	8	I, S, L, QRTpré, dissec, sut, vom, F, Leuc, PTE, SNG, Hb, ATB, DM, DPOC, ICC, HTA, T, Rtpré, Tpré, marg	15
	Parikh, 1998 ⁽⁶⁾	123	25-27	NR	I, S, Rtpré, TMN, morb, Rec, PTE, Alimoral	
	Dirven, 2009 ⁽³²⁾	152	15 a 56	NR	Rtpré, Rtpós, Cg, QRT, t'RT/Cg	
	Galli, 2005 ⁽⁴⁾	268	16	10	S, I, TMN, etil, tab, morb, Rtpré, dissec, sut, L, Cg, ext.	
	Wakisaka, 2008 ⁽¹²⁾	63	27	8	I, S, DM, tab, Rtpré, QRT, TMN, L, alb, Hb, dissec	
	Tsou, 2010 ⁽³⁸⁾	160	32.5	NR	I, S, TMN, ext, Hb, rec, DM, dissec, tab, etil, masc, Rtpré	16
	Pinar, 2008 ⁽¹⁶⁾	255	18.4	7	S, I, Hb, Alb, DM, DPOC, ICC, HTA, TMN, Rtpré, Tpré, marg	
	Jeannon, 2010 ⁽¹³⁾	31	32	NR	TMN, Rtpré, MRSA	18

Abreviaturas: Alb: albumina; Alimoral: início da alimentação oral; ATB: antibióticos; Cg: tipo de cirurgia; CG: experiência do cirurgião; cola: cola biológica; Complocais: complicações locais da ferida; DM: diabetes; DPOC: doença pulmonar; dissec: dissecação cervical; drg: drenagem cervical; etil: álcool; ext: extensão; F: febre; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensão arterial; hig: higiene; hipof: hipofaringe; hist: diferenciação histológica; I: idade; ICC: insuf. cardíaca; infec: infecção; L: tipodelaringectomia; Leuc: leucócitos; marg: status margens cirúrgicas; masc: mascar; miot: miotomia faríngea; morb: morbidades; Nutr: estado nutricional; PTE: punção traqueoesofágica; QRTpré: quimiorradioterapia; Rec: reconstrução cervical; Rtpré: radioterapia prévia; seps: sepses; S: sexo; SNG: sonda nasogástrica; Sut: sutura; tab: tabaco; Tpré: traqueotomia prévia; t'RT/Cg: tempo entre a Rt e a cirurgia; tab: tabaco; TMN: estadió; transf: transfusão sanguínea; vom: vômitos; NR: não relatado

Tabela 3: Caracterização dos estudos cujos grupos de pacientes foram tratados com a intervenção faringolaringectomia total e de resgate (FLTeR) segundo o tipo e a qualidade dos estudos

Tipo de estudo	Autor	Amostra	Fístula (%)	T'aparecimento (dias)	Fatores de risco avaliados	STROBE
Coorte retrospectivo	Klozar, 2012 ⁽⁵⁾	208	20.7	6	Rtpré, QRTpré, Cgparcial, CG, N, TMN, hipof, dissect/Rt, hist, QRT	18
	Boscolo-Rizzo, 2008 ⁽²⁰⁾	218	21.6	14	S,I,L, TMN,dissec,Rtpré,Tpré, Sut,Alb,PTE,F,Hb,Plaq	
	Zinis, 1999 ⁽¹⁷⁾	246	16	11	S, I, etil, tab, HTA, DM, DPOC, ICC, ASA, TMN, colin, Rtpré, Tpré, dissec, sut, Alimoral, Hb, Alb, marg, Cg	
Coorte prospetivo	Qureshi, 2005 ⁽⁷⁾	143	14	7	Rtpré, QRTpré, sut, I, S, Tpré, marg, Hb, CG, rec, hipof; Qtpré, T	13
	Gonçalves, 2009 ⁽¹⁸⁾	60	21.7	NR	sut	14

Abreviaturas: Alb: albumina; Alimoral: início da alimentação oral; ASA: risco anestésico; ATB: antibióticos; bslg: base de língua; campRt: campo da radioterapia; Cg: tipo de cirurgia; CG: experiência do cirurgião; cola: cola biológica; Complocais: complicações locais da ferida; Cr: creatinina; DM: diabetes; DPOC: doença pulmonar; dissec: dissecação cervical; doseRt: dose da radioterapia; drg:drenagem cervical; Enc1: encerramento primário da faringe; etil: álcool; ext: extensão da cirurgia; F: febre; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; HTA: hipertensão arterial; hig: higiene; hipof: hipofaringe; hioid: ressecção do hióide; hist: diferenciação histológica; hosp: hospital; I: idade; ICC: insuf. cardíaca; infec: infecção; K: índice Karnofsky; L: tipodelaringectomia; Leuc: leucócitos; marg: status margens cirúrgicas; masc: mascar; miot: miotomia faríngea; morb: morbidades; Nutr: estado nutricional; plaq: trombocitose; PTE: punção traqueoesofágica; QRTpré: quimioradioterapia; Rec: reconstrução cervical; Rtpré: radioterapia prévia; Rt+dissec: Radioterapia prévia + dissecação cervical; seps: sepses; S: sexo; SNG: sonda nasogástrica; Sut: sutura; sutmec: sutura mecânica; tab: tabaco; tireo: tireoidectomia; Tpré: traqueotomia prévia; t'Cg: duração da cirurgia; TP: tempo de trombina; TTPA: tempo da tromboplastina; t'RT/Cg: tempo entre a Rt e a cirurgia; tab: tabaco; TMN: estadió; transf: transfusão sanguínea; Ur: uréia; vom: vômitos; NR: não relatado

Tabela 4: Caracterização dos estudos cujos grupos de pacientes foram tratados com as intervenções laringectomia total e de “resgate” (LTeR) e faringolaringectomia total de resgate (FLTdeResgate) segundo o tipo e a qualidade dos estudos

Tipo de estudo	Autor, ano	Amostra	Fístula (%)	Tª aparecimento (dias)	Fatores de risco avaliados	STROBE
Coorte retrospectivo	Assis, 2004 ⁽²⁴⁾	78	12.8	NR	L, TMN, hist, Tpré, Rtpré, Hb, dissec, m	12
	Bedrin, 2005 ⁽⁹⁾	1367	12	NR	Sutmec	13
	Dedo, 1979 ⁽²⁾	135	14.8	NR	Rtpré, dissec, ATB, Tpré, Hb, infec, t´RT/Cg, Alimoral	17
	Esteban, 2006 ⁽¹⁾	442	NR	NR	I, morb, Hb, tab, etil, Rtpré, L, Tpré, CG, sut, ATB, SNG, F, cola, marg, dissec	17.5
	Grau, 2003 ⁽¹¹⁾	472	19	14	I, L, TMN, Rtpré, campRt, doseRt, hosp, S, Tpré, marg, ATB, hiod, bslg, tireo, t´Cg, t´RT/Cg	18
	Schwartz, 2004 ⁽³⁾	2063	10	NR	Ext, t´Cg, Alb, Rtpré, peso, Hb, Ht, plaq, leuc, Ur, Cr, TP, TTPA, transf, I, etil, tab, K, ASA, morb, dissec, hemorrag, rec	18.5

Abreviaturas: F: febre; marg: status margens cirúrgicas; hist: diferenciação histológica; sut: sutura; rec: reconstrução cervical; Enc1: encerramento primário da faringe; Cg: tipo de cirurgia; drg: drenagem cervical; Alimoral: início da alimentação oral; ATB: antibióticos; I: idade; S: sexo; TMN: estadió; ext: extensão da cirurgia; Rtpré: radioterapia prévia; QRT pré: quimio/radioterapia prévia; dissec: dissecação cervical; CG: experiência do cirurgião; SNG: sonda nasogástrica; transf: transfusão sanguínea; Tpré: traqueotomia prévia; morb: morbidades; cola: cola biológica; HTA: hipertensão arterial; L: tipo de laringectomia; t´RT/Cg: tempo entre Rt e cirurgia; t´Cg: duração da cirurgia; tab: tabaco; etil: álcool; vom: vômitos; Leuc: leucocitose; PTE: punção traqueoesofágica; DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar crônica obstrutiva; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; infec: infecção; hipof: hipofaringe; Rt+dissec: Radioterapia prévia + dissecação cervical; Hb: hemoglobina; Nutre: estado nutricional; Alb: albumina; campRt: campo da radioterapia; doseRt: dose da radioterapia; hosp: hospital; hiod: ressecção do hióide; bslg: base de língua; tireo: tireoidectomia; sutmec: sutura mecânica; Ht: hematócrito; plaq: trombocitose; Ur: uréia; Cr: creatinina; TP: tempo de trombina; TTPA: tempo da tromboloplastina; K: índice Karnofsky; ASA: risco anestésico; NR: não relatado;

1 a 39: números das referências bibliográficas: (1) (Esteban, et al., 2006); (2) (Horgan & Dedo, 1979); (3) (Schwartz, et al., 2004); (4) (Galli, et al., 2005); (5) (Klozar, Cada, & Koslabova, 2012); (6) (Parikh et al., 1998); (7) (Qureshi et al., 2005); (8) (Calli, Pinar, & Oncel, 2011); (9) (Bedrin, Ginsburg, Horowitz, & Talmi, 2005); (10) (Makitie, et al., 2003); (11) (Grau et al., 2003); (12) (Wakisaka, Murono, Kondo, Furukawa, & Yoshizaki, 2008); (13) (Jeannon, Orabi, Manganaris, & Simo, 2010); (14) (Gonzalez Aguilar et al., 2001); (15) (Ikiz, et al., 2000); (16) (Pinar, Oncel, Calli, Guclu, & Tatar, 2008); (17) (Redaelli de Zinis, et al., 1999); (18) (Goncalves et al., 2009); (19) (Binelfa et al., 2001); (20) (Boscolo-Rizzo, De Cillis, Marchiori, Carpena, & Da Mosto, 2008); (21) (Dedivitis, Ribeiro, Castro, & Nascimento, 2007); (22) (Soylu et al., 1998); (23) (Virtaniemi, Kumpulainen, Hirvikoski, Johansson, & Kosma, 2001); (24) (Assis et al., 2004); (25) (Cavalot et al., 2000); (26) (Cummings, Johnson, Chung, & Sagerman, 1977); (27) (Markou et al., 2004); (28) (Papazoglou, et al., 1994); (29) (Saki, Nikakhlagh, & Kazemi, 2008); (30) (Weingrad & Spiro, 1983); (31) (Dequanter, et al., 2004); (32) (Dirven, Swinson, Gao, & Clark, 2009); (33) (Friedman, et al., 1999); (34) (Makitie, et al., 2006); (35) (Palomar-Asenjo, Sarroca Capell, Tobias Gomez, Perez Hernandez, & Palomar-Garcia, 2008); (36) (Hier, Black, & Lafond, 1993); (37) (Saydam, Kalciglu, & Kizilay, 2002); (38) (Tsu et al., 2010); (39) (Morton, Mehanna, Hall, & McIvor, 2007)

3.1 Caracterização dos estudos (tabelas 2 a 4)

Obtiveram-se:

- Dois estudos cuja intervenção foi a faringolaringectomia total;
- Vinte e nove estudos cujas intervenções realizadas foram faringolaringectomia total e faringolaringectomia total de “resgate” com comparação entre os grupos e seus resultados;
- Seis estudos cujas intervenções realizadas foram a laringectomia total primária e laringectomia de “resgate” versus faringolaringectomia total de “resgate”;
- Dois estudos com escalas para estratificação do risco. (*Farwell, et al., 2002; Lancaster, et al., 2011*) (descritos a seguir)

Em relação ao desenho dos estudos selecionados:

- Um foi classificado como estudo caso-controle;
- Um foi classificado como coorte bidirecional porque compara 2 coortes que sofreram a mesma intervenção cirúrgica e foram avaliados em 2 momentos distintos, retrospectivamente e também prospectivamente;
- Dois foram classificados como coortes prospectivos;
- Um foi classificado como transversal;
- Trinta e dois foram classificados como coortes retrospectivos.

Na avaliação qualitativa pela escala STROBE os valores obtidos para os estudos variaram de 8 a 18.5 com valor médio de 14.5 para o *score*.

As amostras mostraram grande variabilidade no seu tamanho: de 31 a 2063 (média de 256) doentes incluídos. A maioria dos estudos foi realizada num único hospital (89%) e somente 10% dos estudos foram realizados em contexto multicêntrico.

Nos estudos incluídos, a incidência de fístula variou de 4 a 65 % com média de 34.5 % e com tempo médio de desenvolvimento pós cirúrgico de 11.5 dias.

3.2 Fatores de risco

Nas tabelas de 2 a 4 foram colocados todos os fatores de risco avaliados por cada estudo, independente de terem sido relacionados ou não com o desenvolvimento da fístula. Foram eles:

a) **Referentes ao doente:** sexo, idade, hábitos alcoólicos, hábitos tabágicos, índice Karnofsky, Índice de Massa Corpórea (IMC), perda de peso > 10 % nos últimos 6 meses, classificação do risco anestésico pela Sociedade Americana de Anestesiologistas – ASA-, comorbilidades apresentadas - sepse, DM, DPOC, ICC, HTA, hepatopatia, EAM prévio, IR, doença vascular periférica, doença neurológica - , hemoglobina <12.5 g/dl pré operatória, albumina sérica <3.7 g/L pré op., trombocitose > 300.000 pós operatória, leucocitose > 11.6 pré-op., presença de febre pós operatória imediata, MRSA positivo na ferida operatória, alimentação oral antes do 7º dia pós-operatório;

b) **Referentes à doença:** estadió (TMN), localização do tumor primário (supraglótico, glótico, subglótico, transglótico, hipofaringe), grau de diferenciação histológica do tumor;

c) **Referentes ao tratamento:** faringolaringectomia total com ou sem dissecação cervical, laringectomia total *standard*, dissecação cervical radical ou funcional, dissecação cervical e radioterapia pós operatória, radioterapia pré-operatória, radioterapia com cobalto, dose de radioterapia pré-operatória, campo de irradiação, intervalo de tempo entre a radioterapia pré-operatória e a cirurgia, quimio/radioterapia pré-operatória, quimioterapia pré-operatória, realização de traqueotomia de urgência pré-operatória, técnica de miotomia faríngea, tipo e material de sutura do encerramento primário da faringe, *status* das margens cirúrgicas, duração da cirurgia, necessidade de transfusão sanguínea durante o ato operatório, tipo de reconstrução realizada com ou sem o uso de retalhos miocutâneos, experiência do cirurgião principal, encerramento primário da faringe, uso ou não de tissucol, nível de amilase no drenos cervicais, realização da punção traqueoesofágica para colocação de prótese fonatória, complicações infecciosas ou hematoma/ seroma pós-operatório na ferida cirúrgica e uso da sonda nasogástrica (SNG) no pós-operatório.

Posteriormente, todos os fatores de risco avaliados foram extraídos e classificados individualmente quanto ao tipo de análise estatística/metodologia realizada em cada estudo e também em relação a associação positiva ou negativa para o desenvolvimento da fístula faringocutânea. Optou-se pela numeração dos estudos para facilitar a identificação dos fatores abordados pelos autores. Foram divididos em: (*tabelas 5 a 7*)

- Associação observada entre a presença do fator de risco e o desenvolvimento da fístula faringocutânea na análise univariada: (+) *uni*, onde não foi feita a análise multivariada;

- Associação observada entre a presença do fator de risco e o desenvolvimento da fístula faringocutânea nas análises uni e multivariada: (+) *uni* e (+) *multi*;

- Associação observada na análise univariada e não observada na análise multivariada: (+) *uni* e (-) *multi*;

- Associação observada na análise multivariada e não observada na análise univariada: (-) *uni* e (+) *multi*;

-Associação não observada na análise uni e multivariada: (-) *uni* e (-) *multi*

Tabela 5: Associação dos fatores avaliados pelos estudos com o desenvolvimento da fistula faringocutânea

Variáveis	Associação observada			Associação não observada	
	(+) uni e (+) multi	(+) uni	(+) uni e (-) multi	(-) uni e (+) multi	(-) uni e (-) multi
Paciente					
Sexo					38;4;29;6;7;16;21;17
Idade		1;11;21			35;38;4;12;34;29;27;7;6;17;16;23
Álcool	1;4				38;17
Cigarro					38;12;4;29;17
Karnofsky		31			23
IMC					23
Perda de peso >10%		3			
ASA					17;3
Comorbilidades		28;29			21;23;6;34
Sepses		14			
DM	3;20	25			38;12;6;16;17
DPOC	20				16;17
ICC e HTA	4;17	24;16;			
Hepatopatia	20	38;25			
EAM prévio		38			
Dça. Neurológ.					
Hb < 12.5 pré	3	1;25		38	35;39;7;17
Alb < 3.7 pré	3;38;20;16				39;12
Plaq > 300.000 pós	3				
Leuc. > 11.6 pós		34			
Febre		1;33	20;34		
MRSA +	13				
Alim.oral precoce					37;29;6;22;15;2

Abreviaturas: IMC: índice de massa corpórea; ASA: *American Society of Anesthesiologists Risk Classification*; DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica;

ICC: insuf. Cardíaca congestiva; HTA: hipertensão arterial; EAM: enfarte agudo do miocárdio; IR: insuficiência renal; Hb: hemoglobina; Alb: albumina; Plaq: plaquetas; Leuc: leucócitos; MRSA: *Staphylococcus aureus meticilin- resistente*; Alim: alimentação; Uni: análise univariada; multi: análise multivariada; 1a39:números das referências bibliográficas

Tabela 6: Associação dos fatores avaliados pelos estudos com o desenvolvimento da fístula faringocutânea

Variáveis	Associação observada			Associação não observada	
	(+) uni e (+) multi	(+) uni	(+) uni e (-) multi	(-) uni e (+) multi	(-) uni e (-) multi
Doença					
Estádio T	11,5	22			4;38;24;20;12;25;37;29;28;27;7;6;16;13;17;23;21;15
N avançado	5;16				6
Supraglot	4	38;23;31			24;20;12;34;29;28;27;16;21
Glott		23;31			24;20;12;34;29;28;27;16;21
Subglott		23;31			24;20;12;34;29;28;27;16;21
Transglott		23;31			24;20;12;34;29;28;27;16;21
Hipof.	1;11;17	7;23;31			5;24
Grau histol.		33			5;15;17;24;27;37
Tratamento					
Faringolaringect.	17;39	30;37;35		4	3
Laringec. <i>Standard</i>				4	29
Laringec. parcial		5			29
Dissec cervical Rad	2;4	28;23			38;5;39;24;20;12;27;15;17;22
Dissec cervical + Rt		35			5
Rt pré	2;3;4;5;13;38	24;12;25;32;29;28;19;23;31;20	20		35;37;39;30;27;7;6;14;15;16;17;21;22;26;34
Rt cobalto		23			
Rt prédose		11;32			12
Rt pré campo		11			
t'Rt x cg	2	32;23			11
QRT pré	5	12;32			
Qt pré		12			7
Traqueo pré	2	14;21			20;25;27;29;7;34;15;16;17;22;31;24
Miotomia faring.	15				
Tipo sutura faring.		18;8;14			9;29;7;21;22

Abreviaturas: uni: análise univariada; multi: análise multivariada; supraglot: supraglótico; glot: glótico; subglot: subglótico; transglot: translótico; hipof: hipofaringe; histol: histológico; faringolaringect: faringolaringectomia; Laringec: laringectomia; Dissec: dissecação; Rad: radical; Rt: radioterapia; t'Rt x cg: intervalo de tempo entre radioterapia e cirurgia; traqueo: traqueotomia; faring: Faringea; Qt: quimioterapia; QRT: quimio/radioterapia; 1 a 39: números das referências bibliográficas: (1) (Esteban, et al., 2006); (2) Horgan & Dedo, 1979); (3) (Schwartz, et al., 2004); (4) (Galli, et al., 2005); (5) (Klozar, et al., 2012); (6) (Parikh, et al., 1998); (7) (Qureshi, et al., 2005); (8) (Calli, et al., 2011); (9) (Bedrín, et al., 2005); (10) (Makitie, et al., 2003); (11) (Grau, et al., 2003); (12) (Wakisaka, et al., 2008); (13) (Jeannon, et al., 2010); (14) (Gonzalez Aguilar, et al., 2001); (15) (Ikiz, et al., 2000); (16) (Pinar, et al., 2008); (17) (Redaelli de Zinis, et al., 1999); (18) (Goncalves, et al., 2009); (19) Binelfa et al. 2001; (20) (Boscolo-Rizzo, et al., 2008); (21) (Dedivitis, et al., 2007); (22) (Soylu, et al., 1998); (23) (Virtaniemi, et al., 2001); (24) (Assis et al., 2004); (25) (Cavalot, et al., 2000); (26) (Cummings, et al., 1977); (27) (Markou, et al., 2004); (28) (Papazoglou, et al., 1994); (29) (Saki, et al., 2008); (30) (Weingrad & Spiro, 1983); (31) (Dequanter, et al., 2004); (32) (Dirven, et al., 2009); (33) (Friedman, et al., 1999); (34) (Makitie, et al., 2006); (35) (Palomar-Asenjo, et al., 2008); (36) (Hier, et al., 1993); (37) (Saydam, et al., 2002) (38) (Tsou, et al., 2010) (39) (Morton, et al., 2007).

Tabela 7: Associação dos fatores avaliados pelos estudos com o desenvolvimento da fistula faringocutânea

Variáveis	Associação observada			Associação não observada
	(+) uni e (+) multi	(+) uni	(+) uni e (-) multi	(-) uni e (-) multi
Fio de sutura				25;29;7;17;22
Margens positivas		1;27;29		7;16;17
Duração cg	3	38		
Transfusão		3;39; 25		
Reconstrução		7;33		38;6;31
Exper. Cg	1;5;11			29;7
Encerram. 1° faring				33
Tissucol				1
Amílase drenos	39			
PTE				20;34;27;6
Complic.(hematoma, infec.)		27		
SNG				15

Abreviaturas: cg: cirurgia; exper: experiência do cirurgião; Encerram. 1° faring: encerramento primário da faringe; PTE: punção traqueoesofágica; SNG: sonda nasogástrica; uni: análise univariada; multi: análise multivariada; 1 a 39: números das referências bibliográficas: (1) (Esteban, et al., 2006); (2) Horgan & Dedo, 1979); (3)(Schwartz, et al., 2004); (4) (Galli, et al., 2005); (5) (Klozar, et al., 2012); (6)(Parikh, et al., 1998); (7)(Qureshi, et al., 2005); (8)(Calli, et al., 2011);(9) (Bedrin, et al., 2005); (10)(Makitie, et al., 2003); (11) (Grau, et al., 2003); (12) (Wakisaka, et al., 2008);(13)(Jeannon, et al., 2010); (14)(Gonzalez Aguilar, et al., 2001); (15) (Ikiz, et al., 2000); (16)(Pinar, et al., 2008); (17) (Redaelli de Zinis, et al., 1999);(18) (Goncalves, et al., 2009); (19) Binelfa at al. 2001; (20) (Boscolo-Rizzo, et al., 2008); (21)(Dedivitis, et al., 2007);(22) (Soylu, et al., 1998); (23)(Virtaniemi, et al., 2001); (24) (Assis et al., 2004); (25)(Cavalot, et al., 2000); (26)(Cummings, et al., 1977); (27)(Markou, et al., 2004);(28)(Papazoglou, et al., 1994); (29)(Saki, et al., 2008); (30) (Weingrad & Spiro, 1983);(31) (Dequanter, et al., 2004); (32)(Dirven, et al., 2009); (33)(Friedman, et al., 1999); (34)(Makitie, et al., 2006);(35) (Palomar-Asenjo, et al., 2008); (36)(Hier, et al., 1993); (37) (Saydam, et al., 2002) (38) (T'sou, et al., 2010) (39) (Morton, et al., 2007)

3.3 Fatores de risco avaliados:

a) Referentes ao doente:

I) Caracterização dos doentes:

Dentre as características inerentes aos doentes, o sexo, a idade, o consumo de álcool e cigarro são fatores estudados para avaliação do risco de desenvolvimento da fístula faringocutânea por muitos autores. (Esteban, et al., 2006) confirmaram a associação do consumo elevado de álcool e a maior taxa de fistulização. Tal associação foi justificada pelo possível aumento da colonização de Gram negativos na ferida operatória dos alcoólatras com queda da imunidade e consequentemente maior probabilidade de infecção da ferida operatória. Além disso, os indivíduos com grande consumo de álcool geralmente têm deficiência da riboflavina e vitaminas, deficiências nutricionais e diminuição do padrão imunitário. Outros autores não obtiveram tais associações. (Dedivitis, et al., 2007; Galli, et al., 2005; Makitie, et al., 2006; Markou, et al., 2004; Palomar-Asenjo, et al., 2008; Parikh, et al., 1998; Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Tsou, et al., 2010; Virtaniemi, et al., 2001; Wakisaka, et al., 2008)

A deficiência nutricional/perda de peso maior do que 10% nos 6 meses anteriores à cirurgia e a hipo albuminemia (albumina <3.7 g/L) pré-operatórias foram relacionadas por vários autores como um dos principais fatores preditivos inerentes ao doente para a formação e desenvolvimento da fístula faringocutânea, na medida que dificultam e atrasam a cicatrização e cura da ferida operatória. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Dequanter, et al., 2004; Pinar, et al., 2008; Schwartz, et al., 2004; Tsou, et al., 2010) Outros autores não visualizaram tal relação em seus estudos. (Morton, et al., 2007; Virtaniemi, et al., 2001; Wakisaka, et al., 2008)

II) Parâmetros analíticos:

Outros parâmetros analíticos também são relacionados a formação da fístula faringocutânea. O nível de hemoglobina, a contagem de plaquetas, o número de leucócitos pré- e pós operatórios são muito debatidos na literatura. Autores como Schwartz et al. (2004), Cavalot et al. (2000), Esteban et al. (2006) e Makitie et al. (2006) encontraram associações entre níveis abaixo do normal para hemoglobina pré e pós operatória (<12.5 g/dl), trombocitose (>300.000) e leucocitose (> 11.6) ($\times 10^9/L$) como possíveis fatores preditivos para fístula. Já outros autores não verificaram uma associação estatisticamente significativa. (Morton, et al., 2007; Palomar-Asenjo, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Wakisaka, et al., 2008)

III) Comorbilidades:

Muitas comorbilidades apresentadas pelos doentes têm sido identificadas como possíveis fatores de risco para a formação da fístula faringocutânea. Logicamente, o risco anestésico do doente (ASA) tem íntima relação com a idade, hábitos alcoólicos e doenças concomitantes - insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes mellitus (DM) - como demonstrado no estudo de Redaelli de Zinis et al. em 1998. Entretanto, o ASA não se mostrou diretamente relacionado na formação da fístula, mas sim como preditor de complicações médicas e de mortalidade para alguns autores. (Farwell, et al., 2002; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Schwartz, et al., 2004)

As comorbilidades estudadas pelos autores e relacionadas com a formação da fístula foram a DM, a DPOC, a ICC, o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e a hipertensão arterial sistêmica (HTA), a hepatopatia e a cirrose hepática. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Galli, et al., 2005; Papazoglou, et al., 1994; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Schwartz, et al., 2004; Tsou, et al., 2010) Outros autores não relacionaram comorbilidades sistêmicas e

fistulização. (Dedivitis, et al., 2007; Makitie, et al., 2006; Parikh, et al., 1998; Pinar, et al., 2008; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Tsou, et al., 2010; Virtaniemi, et al., 2001; Wakisaka, et al., 2008)

IV) Febre:

A presença de febre no pós-operatório imediato foi considerada como fator independente à formação da fístula por Esteban et al. (2006) e como fator de identificação precoce de fístula por Friedman et al. (1999) após exclusão da ocorrência de atelectasia e pneumonia no pós-operatório. Entretanto, Boscolo-Rizzo et al (2008) e Makitie et al. (2006) consideraram a febre pós-operatória como um sinal precoce da formação da fístula e não como um fator preditivo para o desenvolvimento da mesma.

b) Referentes a doença:

I)Estadio TMN e grau de diferenciação histológica do tumor:

O estadio (TMN avançado) (Grau, et al., 2003; Klozar, et al., 2012; Soyly, et al., 1998), o comprometimento linfonodal (N) (Klozar, et al., 2012; Pinar, et al., 2008) e a diferenciação histológica do tumor (Friedman, et al., 1999) também são descritos como fatores de risco para a formação da fístula. O comprometimento linfonodal foi estudado por Pinar et al. (2008) e relacionado como possível fator de risco por aumentar o tempo cirúrgico, já que demanda uma dissecação cervical extensa (radical) além de poder proporcionar complicações da ferida mais facilmente, como hematomas, supuração, fístula quilosa, e, possivelmente uma maior incidência de fistulização. A diferenciação histológica do tumor foi demonstrada como fator de risco por Friedman et al. (1999) quando os tumores menos diferenciados apresentaram uma maior probabilidade de fistulização do que os mais diferenciados. Outros autores não encontraram relação entre estadio avançado, (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Dedivitis, et al., 2007; Galli, et al., 2005; Ikiz, et al., 2000; Jeannon, et al., 2010; Markou, et al., 2004; Papazoglou, et al., 1994; Parikh, et al., 1998; Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Saydam, et al., 2002; Tsou, et al., 2010; Virtaniemi, et al., 2001; Wakisaka, et al., 2008) comprometimento linfonodal, (Parikh, et al., 1998) e a diferenciação histológica do tumor com a formação da fístula. (Ikiz, et al., 2000; Klozar, et al., 2012; Markou, et al., 2004; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saydam, et al., 2002)

c) Referentes ao tratamento:

I)Extensão cirúrgica para faringe:

Outro fator comumente implicado para a formação da fístula é a extensão da cirurgia para a faringe, principalmente em tumores supraglóticos e da hipofaringe, segundo alguns autores. (Palomar-Asenjo, et al., 2008), (Redaelli de Zinis, et al., 1999), (Morton, et al., 2007), (Saydam, et al., 2002), (Weingrad & Spiro, 1983), (Grau, et al., 2003), (Esteban, et al., 2006), (Virtaniemi, et al., 2001) Geralmente, os tumores supraglóticos requerem ressecção considerável de mucosa faríngea e provocam um encerramento sob tensão, o que é considerado um fator predisponente. Por outro lado, (Ikiz, et al., 2000) enfatizaram que a miotomia faríngea realizada de forma adjacente ao bordo livre da mucosa da hipofaringe poderia criar uma área de fraqueza no encerramento faríngeo, o que poderia contribuir para a formação da fístula. Alguns autores não encontraram relação entre a localização e a extensão do tumor (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Dedivitis, et al., 2007; Makitie, et al., 2006; Markou, et al., 2004; Papazoglou, et al., 1994; Pinar, et al., 2008; Saki, et al., 2008; Schwartz, et al., 2004; Wakisaka, et al., 2008) enquanto outros autores claramente as relacionaram à aparição da fístula. (Dequanter, et al., 2004; Virtaniemi, et al., 2001)

II) Dissecção cervical radical ou funcional:

A dissecção cervical concorrente também provoca controvérsia entre os autores, na medida que pode dificultar a recuperação pós operatória pela maior extensão cirúrgica em doentes com tumores já avançados. (Galli, et al., 2005) observaram que a dissecção cervical radical representa um fator de risco considerável para a formação da fístula (OR: 5.96; 95% IC: 1.70- 15.87). Entretanto, a dissecção cervical funcional não demonstrou aumento significativo do risco. (Horgan & Dedo, 1979) associaram a dissecção cervical radical como o principal fator de risco para a formação da fístula com complicações e necrose maciça. Outros autores (Papazoglou, et al., 1994; Virtaniemi, et al., 2001) também corroboraram essa hipótese. Por outro lado, muitos estudos não demonstraram existir influência na formação da fístula com dissecção cervical concorrente, seja radical ou funcional. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008), (Redaelli de Zinis, et al., 1999), (Soylu, et al., 1998), (Ikiz, et al., 2000), (Markou, et al., 2004), (Klozar, et al., 2012), (Morton, et al., 2007), (Tsou, et al., 2010), (Wakisaka, et al., 2008), (Assis et al., 2004)

III) Radioterapia (Rt) pré operatória /Quimiorradioterapia (QRT) pré operatória:

O principal mecanismo para a formação da fístula relacionado com a radioterapia inclui a hipoxia, a fibrose e a dificuldade da cicatrização dos tecidos previamente irradiados, e também a toxicidade direta nos tecidos, possivelmente dose-dependente, segundo alguns autores. (Horgan & Dedo, 1979) Outros autores como (Hier, et al., 1993) relacionam a ocorrência da fístula faringocutânea com o intervalo de tempo entre a radioterapia e a cirurgia - menor do que três meses- devido a vasculite intensa que poderia aumentar o risco de complicações locais teciduais.

(Schwartz, et al., 2004) elaboram um modelo preditivo para complicações da ferida operatória (celulite, deiscência da sutura e formação da fístula faringocutânea) em um coorte prospectivo de 2063 doentes no qual estudaram particularmente a relação da radioterapia pré-operatória, entre outros fatores. Confirmaram através da análise multivariada a associação da Rt prévia como fator independente das complicações da ferida (OR=1.63; 95% IC: 1.07 -2.46) e $p= 0.021$. Entretanto, o estudo apresenta limitações na seleção de doentes e na análise da dose/ sítio da radiação, como o próprio autor afirma, além do que inclui a fístula faringocutânea na miscelânea de complicações infecciosas da ferida operatória.

(Tsou, et al., 2010) estudaram a ocorrência da fístula faringocutânea comparativamente entre doentes tratados com faringolaringectomia primária e cirurgia de “resgate” no cancro de hipofaringe. Após a análise uni e multivariada, a Rt pré-operatória mostrou-se claramente significativa no aparecimento da fístula. Além disso, na análise estratificada por subgrupos, os doentes que foram tratados por quimio/radioterapia novamente apresentaram taxas mais significativas para formação da fístula. (Horgan & Dedo, 1979) observaram que a incidência de fístulas em doentes que realizaram quimio/ radioterapia prévia à cirurgia associada a dissecção cervical era maior comparativamente aos doentes que passassem pela cirurgia de “resgate”, uma vez que as lesões apresentadas no primeiro grupo seriam mais extensas. (Klozar, et al., 2012) também encontraram uma incidência maior para a formação de fístula nos doentes tratados previamente por quimio radioterapia (QRT) do que naqueles tratados por radioterapia prévia à cirurgia e, após uma análise multivariada com ajustamento de outros fatores, a Rt prévia perde a sua significância, embora mantenha uma forte tendência para fístula. Já o uso de quimio radioterapia prévia associado a pouca experiência do cirurgião (menos de 33 anos de idade) permaneceu significativo para a formação da fístula. (Galli, et al., 2005) realizou uma análise multivariada e também encontrou relação entre a radioterapia prévia e dissecção cervical entre outros fatores para o desenvolvimento da fístula faringocutânea.

(Jeannon, et al., 2010) consideraram a radioterapia prévia e a infecção da ferida operatória por *Staphylococcus Aureus* Meticilina-resistente (MRSA) como fatores muito significativos para a complicação. (Cavalot, et al., 2000; Dequanter, et al., 2004; Dirven, et al., 2009; Papazoglou, et al., 1994; Saki, et al., 2008; Virtaniemi, et al., 2001; Wakisaka, et al., 2008) também encontraram relação entre a radioterapia prévia e o desenvolvimento da fístula faringocutânea pós cirurgia da laringe.

(Boscolo-Rizzo, et al., 2008) fizeram um estudo de fatores de risco para fístula faringocutânea após laringectomia total com análise retrospectiva de 218 doentes. Na análise univariada a radioterapia prévia foi significativa OR 3.11 (95% IC 1.36-7.09); entretanto, na regressão logística multivariada, não foi confirmada como fator preditivo para fístula. Tal fato é justificado pelo autor talvez pela dose e campo mais restrito de irradiação aplicados atualmente nos doentes para cancro de laringe (60 a 70 Gy) com maior e melhor preservação dos tecidos adjacentes.

Por outro lado, (Grau, et al., 2003) realizaram um longo estudo em 472 doentes submetidos a laringectomia de resgate para determinar os principais parâmetros de risco para fístula. Embora houvesse um aumento exponencial para a incidência de fístula durante os 10 anos estudados e uma diminuição no número de laringectomias realizadas por ano, no mesmo período houve um aumento da incidência de novos casos de cancro. Entretanto, para a radioterapia, o tempo total de tratamento e o número de frações por semana não se mostraram fatores preditivos independentes significativos na regressão logística. A dose não pode ser investigada. Os autores demonstraram que os candidatos a laringectomia de “resgate” apresentavam os tumores mais avançados e o treino sistemático de cirurgões para o procedimento cirúrgico tem vindo a diminuir, fatos que poderiam tentar explicar as altas taxas de complicações pós cirúrgicas, inclusive a fistulização.

(Cummings, et al., 1977) concluíram que a radioterapia prévia combinada a laringectomia total e dissecação cervical não apresentava uma taxa maior de complicações; entretanto, estas teriam maior tendência para serem mais graves, com tempo maior de desenvolvimento e de recuperação. (Makitie, et al., 2006; Palomar-Asenjo, et al., 2008) também não observaram uma relação de causalidade com a radioterapia prévia / dissecação cervical e o desenvolvimento da fístula, embora houvesse uma maior tendência para a formação de fístulas grandes com necessidade de tratamento cirúrgico complexo de reconstrução para o seu encerramento nos doentes previamente irradiados. (Morton, et al., 2007) não encontraram relações estatísticas significativas para os doentes com radioterapia prévia ou dissecação cervical na sua amostra de estudo. (Redaelli de Zinis, et al., 1999) realizaram análise uni e multivariada e também não encontraram relações de fistulização com a radioterapia prévia. (Dedivitis, et al., 2007; Ikiz, et al., 2000; Markou, et al., 2004; Parikh, et al., 1998; Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Saydam, et al., 2002; Soylu, et al., 1998; Weingrad & Spiro, 1983) foram autores que não comprovaram a relação da radioterapia prévia com a fistulização.

IV) Traqueotomia prévia:

A traqueotomia prévia ao tratamento definitivo, na maioria das vezes realizada de forma emergente por obstrução respiratória, também é relatada como um fator predisponente para a formação da fístula pós laringectomia, possivelmente pelo estadio avançado da doença, fibrose e contaminação. (Dedivitis, et al., 2007; Horgan & Dedo, 1979)(Gonzalez et al., 1998) Entretanto, alguns autores não observaram esta tendência. (Assis et al., 2004; (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Dequanter, et al., 2004; Ikiz, et al., 2000; Makitie, et al., 2006; Markou, et al., 2004; Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Soylu, et al., 1998)

V) Tipo e material de sutura faríngea:

O tipo de encerramento faríngeo e o material usado tem sido objeto de discussões e permanece ainda sem consenso entre os autores. Sabe-se que alguns fatores devem ser respeitados durante a cirurgia como hemóstase meticulosa, manuseamento atraumático da mucosa faríngea, encerramento com duas camadas no mínimo, linha da sutura sem tensão, o uso adequado de drenos e uma sutura hermética. (Goncalves, et al., 2009)

O encerramento manual e as suas diferentes técnicas cirúrgicas - T versus vertical- e -sutura continua versus pontos separados- e o material cirúrgico -catgut versus vicryl- foram estudados por alguns autores. A reconstrução faríngea com sutura em duas camadas (mucosa e muscular) em T ou vertical foi avaliada por (Saki, et al., 2008) sem se apresentar como fator predisponente para a formação da fístula assim como para outros autores, (Cavalot, et al., 2000; Dedivitis, et al., 2007; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Soyly, et al., 1998) embora houvesse maior tendência para formação da fístula com fio catgut e sutura vertical. O vicryl apresenta-se mais forte, com menor processo inflamatório e com meia vida mais longa comparativamente ao catgut, que entretanto já deixou de ser usado por questões de saúde pública (Soyly, et al., 1998). A sutura mecânica foi defendida por alguns autores. (Bedrin, et al., 2005; Calli, et al., 2011; Goncalves, et al., 2009) Geralmente é usada para tumores endolaringeos e representa um encerramento rápido e hermético, com preservação da viabilidade da mucosa, sem contaminação por secreções da faringe e boca, o que pode minimizar a incidência de fístula faringocutânea, segundo os autores. (Bedrin, et al., 2005; Calli, et al., 2011; Goncalves, et al., 2009)

VI) Status das margens cirúrgicas:

A infiltração histológica microscópica das margens cirúrgicas pelo tumor foi descrita por Markou et al (2004) como estatisticamente significativo para o desenvolvimento da fístula faringocutânea, conforme outros autores. (Esteban, et al., 2006; Saki, et al., 2008) Entretanto, Qureshi et al. (2005), Redaelli de Zinis et al. (1999) e Pinar et al. (2008) não encontraram relação significativa.

VII) Procedimento cirúrgico:

Ainda em relação ao tratamento cirúrgico, alguns autores relacionam a longa duração do procedimento cirúrgico como fator de risco para fístula, (Schwartz, et al., 2004; Tsou, et al., 2010) a necessidade de transfusão de sangue durante o ato operatório (Cavalot, et al., 2000; Morton, et al., 2007; Schwartz, et al., 2004) e a menor experiência do cirurgião. (Esteban, et al., 2006; Grau, et al., 2003; Klozar, et al., 2012) A necessidade da reconstrução faríngea com retalhos pediculados no tratamento inicial aumentou significativamente a probabilidade de fistulização para Friedman et al. (1999) e para Qureshi et al. (2005) com o uso do retalho miocutâneo do peitoral maior na reconstrução da neofaringe, mas para outros autores a relação não foi significativa. (Dequanter, et al., 2004; Hier, et al., 1993; Parikh, et al., 1998)

O uso de tissucol (cola biológica) como adjuvante no encerramento da mucosa faríngea e na coaptação dos bordos dos retalhos foi defendida como fator protetor para o desenvolvimento da fístula faringocutânea no estudo de Esteban et al. (2006), além dos autores ressaltarem a sua ação hemostática e impermeabilizadora na sutura faríngea. Igualmente a execução da punção traqueoesofágica para a colocação da prótese fonatória no procedimento inicial não foi fator significativo para a formação da fístula. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Makitie, et al., 2006; Markou, et al., 2004; Parikh, et al., 1998)

VIII) Complicações locais da ferida operatória:

Em relação às complicações locais da ferida operatória, Markou et al. (2003) demonstraram que a supuração e a organização de hematoma na ferida pós-operatória foi um importante fator de predisposição para a formação da fístula. A supuração e a infecção da ferida operatória favorecem a destruição local tecidual, prejudicam a cicatrização e a vascularização do tecido. Morton et al. (2007) identificou a presença da amilase (enzima presente na saliva) em níveis altos nos drenos cervicais no 1º dia pós-operatório como fator preditivo de fístula na sua série de 102 doentes. Jeannon et al. (2010) estudaram a presença e infecção do MRSA na ferida operatória como fator de risco para a formação da fístula pós-operatória e encontraram uma forte relação de causalidade, porém o estudo é limitado pela amostra de 31 doentes.

IX) Sonda nasogástrica (SNG) e alimentação oral:

O uso da sonda nasogástrica colocada durante o ato operatório e o início ideal da alimentação oral tem sido constantemente motivos de controvérsia entre os autores. Muitos estudos demonstraram que a não colocação da sonda ou a sua remoção precoce sem recolocação e o início precoce da alimentação oral (menos de 14 dias do pós operatório) não proporciona um aumento da taxa de formação da fístula, uma vez que os alimentos seriam menos traumáticos na sutura mucosa do que a própria sonda e, geralmente, as fístulas aparecem antes de duas semanas do pós-operatório. (Horgan & Dedo, 1979; Ikiz, et al., 2000; Parikh, et al., 1998; Saki, et al., 2008; Saydam, et al., 2002; Soyly, et al., 1998)

3.4 Síntese dos fatores de risco

a) referentes ao doente:

I) Caracterização dos doentes:

Dentre as características inerentes aos doentes, o sexo não foi significativo como fator de risco para formação da fístula faringocutânea para nenhum dos autores (Dedivitis, et al., 2007; Galli, et al., 2005; Parikh, et al., 1998; Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Tsou, et al., 2010), e o gênero masculino foi sempre o mais representativo das amostras.

A idade mostrou-se significativa para alguns autores. (Dedivitis, et al., 2007; Esteban, et al., 2006; Grau, et al., 2003) Entretanto, muitos autores consideraram a idade não significativa como fator de risco (Dedivitis, et al., 2007; Galli, et al., 2005; Makitie, et al., 2006; Markou, et al., 2004; Palomar-Asenjo, et al., 2008; Parikh, et al., 1998; Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Tsou, et al., 2010; Virtaniemi, et al., 2001; Wakisaka, et al., 2008) quando analisaram uma amostra de 2100 doentes e com classificação média STROBE de 14.5.

O consumo de álcool e cigarro são fatores estudados para avaliação do risco de desenvolvimento da fístula faringocutânea por muitos autores. (Esteban, et al., 2006; Galli, et al., 2005) confirmaram a associação do consumo elevado de álcool e a maior taxa de fistulização com o estudo de uma amostra de 710 doentes, com STROBE 16. Outros autores, (Redaelli de Zinis, et al., 1999; Tsou, et al., 2010) estudaram uma amostra de 406 doentes com score médio de STROBE 17 e concluíram que o consumo elevado de álcool não é significativo para a fistulização. O cigarro não foi considerado como fator de risco significativo para o desenvolvimento da fístula faringocutânea por muitos autores (Galli, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Tsou, et al., 2010; Wakisaka, et al., 2008).

A deficiência nutricional/perda de peso maior do que 10% nos 6 meses anteriores à cirurgia e o IMC (índice de massa corpórea) baixos ainda necessitam de mais estudos, pois somente 2 autores os

consideraram em seus estudos como fatores significativos para a fistulização (Dequanter, et al., 2004; Schwartz, et al., 2004) e um autor manifestou-se como fator não significativo em sua análise. (Virtaniemi, et al., 2001)

Em relação à escala de risco cirúrgico **ASA** da *American Society of Anesthesiologists Risk Classification System* (Ferrier et al. 2011), (Redaelli de Zinis, et al., 1999; Schwartz, et al., 2004) avaliaram a escala como instrumento para predição da fístula e não obtiveram associação significativa nas suas amostras de 246 e 2063 doentes respetivamente.

II) Parâmetros analíticos:

O nível de hemoglobina, o nível da albumina sérica, a contagem de plaquetas e o número de leucócitos são muito debatidos na literatura como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da fístula faringocutânea.

A leucocitose (> 11.6) ($\times 10^9/L$) e a trombocitose (> 300) ($\times 10^9/L$) pós operatórias foram consideradas por (Makitie, et al., 2006; Schwartz, et al., 2004) como fatores significativos na fistulização pós operatória. Foram avaliados 2171 doentes. Não encontramos outros estudos que considerassem esses parâmetros analíticos.

A hemoglobina pré operatória (< 12.5 g/dl) e a hipo albuminemia (< 3.7 g/L) pré operatória foram citadas por alguns autores como um dos principais fatores preditivos inerentes ao doente para a formação e o desenvolvimento da fístula. Podemos citar (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Esteban, et al., 2006; Pinar, et al., 2008; Schwartz, et al., 2004; Tsou, et al., 2010) com uma amostra total de 3420 doentes e com *score* médio de STROBE de 16. Outros autores discordam de tal associação, como por exemplo (Morton, et al., 2007; Palomar-Asenjo, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Wakisaka, et al., 2008) através do estudo de uma amostra de 620 doentes e um *score* médio STROBE de 16.

III) Comorbilidades:

Muitas comorbilidades apresentadas pelos doentes têm sido relacionadas como possíveis fatores de risco para a formação da fístula faringocutânea.

O enfarte agudo do miocárdio (EAM) foi citado por (Tsou, et al., 2010) como fator significativo na sua análise univariada para o desenvolvimento da fístula.

A hepatopatia e a cirrose hepática foram consideradas por (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Tsou, et al., 2010) como fatores significativos na fistulização no estudo de uma amostra de 671 doentes.

A HTA e a ICC foram relacionadas ao desenvolvimento da fístula faringocutânea por alguns estudos (Galli, et al., 2005; Pinar, et al., 2008; Redaelli de Zinis, et al., 1999) numa amostra com 769 doentes analisados.

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) foi considerada por (Boscolo-Rizzo, et al., 2008) como fator significativo numa análise de 218 doentes. Mas (Pinar, et al., 2008; Redaelli de Zinis, et al., 1999) não encontraram tal relação na análise dos seus 501 doentes.

A diabetes mellitus (DM) apresentou relação significativa na fistulização nos estudos de (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Schwartz, et al., 2004) numa análise com uma amostra total de 2500 doentes e avaliação média da STROBE de 16.8. Outros estudos não conseguiram demonstrar relação significativa (Parikh, et al., 1998; Pinar, et al., 2008; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Tsou, et al., 2010; Wakisaka, et al., 2008) numa amostra de 845 doentes com STROBE médio de 16.

IV) Febre:

A presença de febre no pós-operatório foi considerada como um sinal precoce da formação da fístula faringocutânea conforme outros autores dessa revisão (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Friedman, et al., 1999; Makitie, et al., 2006) e deve ser interpretada com cautela após a exclusão de outras possíveis causas no pós-operatório imediato (atelectasia e pneumonia, por exemplo).

b) Referentes a doença:

I) Estadio TMN e grau de diferenciação histológica do tumor:

Relativamente aos estudos avaliados, 17 autores não consideraram o estadio avançado do tumor como significativo para a formação da fístula faringocutânea pós cirúrgica. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Dedivitis, et al., 2007; Galli, et al., 2005; Ikiz, et al., 2000; Jeannon, et al., 2010; Markou, et al., 2004; Papazoglou, et al., 1994; Parikh, et al., 1998; Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Saydam, et al., 2002; Tsou, et al., 2010; Virtaniemi, et al., 2001; Wakisaka, et al., 2008). A amostra total de doentes foi de 3036 e a avaliação STROBE apresentou um *score* médio de 15. Para 3 autores (Grau, et al., 2003; Klozar, et al., 2012; Soyly, et al., 1998), o estadio T avançado foi significativo para o desenvolvimento da fístula com amostra de 975 doentes e um *score* médio de 13 para STROBE.

O N avançado foi considerado como fator significativo para 2 autores (Klozar, et al., 2012; Pinar, et al., 2008) com amostra de 463 doentes e avaliação STROBE 17. Somente (Parikh, et al., 1998) considerou o N avançado como não significativo para a formação da fístula na sua análise.

Para (Friedman, et al., 1999) o grau de diferenciação histológica foi significativo no desenvolvimento da fístula faringocutânea na sua amostra de 138 doentes e avaliação STROBE de 12. Outros autores (Ikiz, et al., 2000; Klozar, et al., 2012; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saydam, et al., 2002) não evidenciaram efeitos de causalidade entre o fator estudado e a fístula.

c) Referentes ao tratamento:

I) Extensão cirúrgica para faringe/ localização do tumor:

Entre todos os estudos da revisão, 5 autores reportaram uma relação de causalidade para a fístula faringocutânea nas análises uni e multivariadas de suas amostras no que diz respeito à extensão cirúrgica para a faringe. (Redaelli de Zinis, et al., 1999), (Weingrad & Spiro, 1983), (Saydam, et al., 2002), (Palomar-Asenjo, et al., 2008), (Morton, et al., 2007). Os estudos apresentavam uma amostra de 560 doentes e um *score* médio de 15.8 para avaliação STROBE. Um estudo (Galli, et al., 2005) com 268 doentes encontrou relação significativa apenas na análise multivariada entre a extensão cirúrgica para a faringe e o desenvolvimento da fístula faringocutânea. Entretanto, (Schwartz, et al., 2004) num estudo multicêntrico com 2063 doentes, com avaliação STROBE de 18.5 não houve relação significativa entre a formação da fístula faringocutânea e a extensão da cirurgia para a faringe.

Em relação à localização do tumor e nível de comprometimento laringofaríngeo, 8 estudos avaliaram como fator positivo a localização e a extensão do tumor (glote, subglote, supraglote, hipofaringe) para o desenvolvimento da fístula faringocutânea no pós-operatório, com amostra de 1760 doentes e avaliação STROBE com *score* médio de 15. (Dequanter, et al., 2004; Esteban, et al., 2006; Galli, et al., 2005; Grau, et al., 2003; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Tsou, et al., 2010; Virtaniemi, et al., 2001) Entretanto, 10 estudos não encontraram relação significativa entre as variáveis e a fistulização. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Dedivitis, et al., 2007; Klozar, et al., 2012; Makitie, et al., 2006; Markou, et al., 2004; Papazoglou, et al., 1994; Pinar, et al., 2008; Saki, et al., 2008; Wakisaka, et al., 2008) A amostra total observada de doentes foi de 1800 e apresentava um *score* médio de 14.5 na STROBE.

II) Dissecção cervical radical:

A dissecção cervical radical foi considerada significativa para o desenvolvimento da fístula faringocutânea em 4 estudos (Horgan & Dedo, 1979; Papazoglou et al. 1994; Galli et al. 2005; Virtaniemi et al. 2001), com uma amostra de 840 doentes e com um *score* médio da STROBE de 14.5. Por outro lado, 10 estudos não encontraram relação significativa entre a dissecção cervical radical e a ocorrência da fístula. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008), (Redaelli de Zinis, et al., 1999), (Soylu, et al., 1998), (Ikiz, et al., 2000), (Markou, et al., 2004), (Klozar, et al., 2012), (Morton, et al., 2007), (Tsou, et al., 2010), (Wakisaka, et al., 2008), (Assis et al., 2004) A amostra dos estudos consistia em 2200 doentes e a avaliação STROBE com um *score* médio de 16. A dissecção cervical concorrente a radioterapia prévia também não foi fator significativo para (Klozar et al. 2012) numa amostra de 208 doentes, mas para (Palomar-Asenjo et al. em 2008) havia relação significativa numa amostra de 66 doentes.

III) Radioterapia (Rt) pré operatória /Quimiorradioterapia (QRT) pré operatória:

A radioterapia e a quimiorradioterapia pré operatórias são assuntos controversos entre os autores. Entre os estudos analisados, 54 % (20 estudos) consideraram a radioterapia pré-operatória com forte relação para o desenvolvimento da fístula faringocutânea, sendo que em 16% deles foi realizada uma análise estatística uni e multivariada e em 37.8% o resultado foi obtido após a análise univariada da amostra. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008) obteve uma relação significativa somente na análise univariada. Entretanto, em 40% dos estudos (15 estudos), não houve uma relação significativa da radioterapia pré-operatória e o desenvolvimento da fístula faringocutânea através de análise uni e multivariada. Em relação ao tamanho da amostra, os estudos com associação positiva entre a radioterapia e a formação da fístula faringocutânea incluíram de 31 a 2063 doentes e a avaliação da qualidade STROBE variou de 8 a 18.5 com um *score* médio de 17.8. Para os estudos com associação negativa entre a radioterapia e o desenvolvimento da fístula, o tamanho da amostra variou de 48 a 377 doentes, com avaliação STROBE de 11 a 18 e um *score* médio de 14.3.

Os estudos com amostras maiores e aqueles com melhor qualidade na avaliação global pela escala STROBE demonstraram uma relação significativa entre Rt e QRT para o desenvolvimento da fístula faringocutânea.

Quando os estudos avaliaram o efeito dose/ campo de irradiação, somente 2 estudos (Grau et al. 2003 e Dirven et al. 2009) encontraram uma relação significativa entre a dose aplicada e o campo de irradiação para a fistulização pós operatória, com amostras de 472 e 152 doentes e uma avaliação STROBE de 18 e 15 respetivamente. Ambos os estudos realizaram somente a análise estatística univariada. Apenas um estudo com 63 doentes (Wakisaka et al. 2008) demonstrou uma relação não significativa entre a dose de radioterapia e o desenvolvimento da fístula faringocutânea.

O intervalo de tempo entre irradiação prévia e a realização da cirurgia foi avaliado por 3 estudos como significativo para a formação da fístula (com menos de 3 meses de intervalo) (Horgan & Dedo, 1979); (Dirven et al. 2009); (Virtaniemi et al. 2001), com uma amostra total de 420 doentes, avaliação STROBE de 13 a 17 e somente 1 estudo realizou uma análise multivariada com o fator. (Horgan & Dedo, 1979) Grau et al. em 2003 num estudo multicêntrico com análise uni e multivariada foi o único autor que verificou uma relação não significativa entre o intervalo de tempo da radioterapia e a formação da fístula com uma mostra de 472 doentes e com uma pontuação na STROBE de 18.

O esquema combinado de quimiorradioterapia (QRT) realizado previamente à cirurgia apresentou relação significativa em 3 estudos (Dirven et al. 2009; Wakisaka et al. 2008; Klozar et al. 2011) para o desenvolvimento da fístula. Qureshi et al. (2005) encontraram uma relação não significativa entre a realização da

quimioterapia (Qt) prévia à cirurgia e o desenvolvimento da fístula faringocutânea com uma amostra de 143 doentes.

IV) Traqueotomia prévia:

A maioria dos estudos analisados (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Dequanter, et al., 2004; Ikiz, et al., 2000; Makitie, et al., 2006; Markou, et al., 2004; Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Soyly, et al., 1998) não encontrou relação entre a traqueotomia prévia e o desenvolvimento da fístula faringocutânea. Para 3 estudos (Dedivitis, et al., 2007; Gonzalez Aguilar, et al., 2001; Horgan & Dedo, 1979) com amostra total de 384 doentes e uma avaliação STROBE com *score* médio 14 houve relação significativa na análise.

V) Tipo e material de sutura faríngea:

A maioria dos estudos avaliados não considera o tipo de sutura e o material usado para o encerramento da faringe como significativos na formação da fístula faringocutânea. (Bedrin, et al., 2005; Calli, et al., 2011; Cavalot, et al., 2000; Dedivitis, et al., 2007; Goncalves, et al., 2009; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Soyly, et al., 1998). Outros autores como Calli, et al., 2011; Gonzalez et al., 1998; Goncalves, et al., 2009, evidenciaram a superioridade da sutura mecânica sobre a sutura manual no encerramento da faringe, com menor incidência de formação de fístula faringocutânea na sua amostra de 437 doentes.

VI) Status das margens cirúrgicas:

A infiltração histológica microscópica das margens cirúrgicas foi descrita por (Esteban, et al., 2006; Markou, et al., 2004; Saki, et al., 2008) como estatisticamente significativo para o desenvolvimento da fístula faringocutânea com uma amostra de 965 doentes e um *score* médio de 14 na STROBE. Entretanto, (Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999) não encontraram relação significativa na amostra de 645 doentes e um *score* médio da STROBE de 15.

VII) Procedimento cirúrgico:

Em relação ao tratamento cirúrgico, a longa duração do procedimento cirúrgico e a necessidade de transfusão de sangue durante o ato operatório foram considerados como fatores de risco para a formação da fístula faringocutânea por alguns autores (Cavalot, et al., 2000; Morton, et al., 2007; Schwartz, et al., 2004; Tsou, et al., 2010) com uma amostra de 2618 doentes e um *score* médio de 16.7 para STROBE.

O encerramento primário da faringe e o uso da *tissucol* como adjuvante foram citados por 2 autores somente (Esteban, et al., 2006; Friedman, et al., 1999) como fatores não significativos no desenvolvimento da fístula faringocutânea numa amostra de 580 doentes e com STROBE médio de 14.

A execução da punção traqueoesofágica para a colocação da prótese fonatória no procedimento inicial não foi fator significativo para a formação da fístula para alguns autores. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Makitie, et al., 2006; Markou, et al., 2004; Parikh, et al., 1998)

A pouca experiência do cirurgião foi relacionada por alguns autores como fator significativo na formação da fístula faringocutânea (Esteban, et al., 2006; Galli, et al., 2005; Grau, et al., 2003; Klozar, et al., 2012). Nesses estudos, a amostra foi de 1400 doentes no total com avaliação STROBE de 17. Dois autores consideraram a experiência do cirurgião pouco significativo na formação da fístula pós operatória. Podemos citar (Qureshi, et al., 2005; Saki, et al., 2008) que usaram uma amostra de 290 doentes com avaliação média STROBE de 12.5.

A necessidade da reconstrução faríngea com retalhos pediculados no tratamento inicial aumentou significativamente a probabilidade de fistulização para Friedman et al. (1999) e para Qureshi et al. (2005) com o uso do retalho miocutâneo do peitoral maior na reconstrução da neofaringe, numa amostra de 280 doentes e média STROBE de 12,5, contrariamente a outros autores (Dequanter, et al., 2004; Parikh, et al., 1998; Tsou, et al., 2010) que obtiveram uma amostra de 420 doentes e média STROBE de 14 com uma relação não significativa.

VIII) Complicações locais da ferida operatória:

Três autores (Jeannon, et al., 2010; Markou, et al., 2004; Morton, et al., 2007) consideraram que as complicações locais da ferida operatória (infecção pelo MRSA na ferida operatória; supuração e hematoma da ferida; supuração da amilase pelos drenos cervicais, respetivamente) foram fatores significativos para a fistulização pós operatória. (Jeannon, et al., 2010) utilizou uma amostra reduzida de 31 doentes. (Markou, et al., 2004) apresentava uma amostra de 377 doentes com avaliação STROBE de 12. (Morton, et al., 2007) foi o único autor que demonstrou a presença da amilase nos drenos cervicais como um dos fatores preditivos mais precoces no desenvolvimento da fístula faringocutânea numa amostra de 102 doentes com avaliação STROBE de 18.

IX) Sonda nasogástrica (SNG) e alimentação oral:

Muitos estudos (Horgan & Dedo, 1979; Ikiz, et al., 2000; Parikh, et al., 1998; Saki, et al., 2008; Saydam, et al., 2002; Schwartz, et al., 2004; Soylu, et al., 1998) demonstraram que a não colocação da sonda ou a sua remoção precoce sem a recolocação e o início precoce da alimentação oral (menos de 14 dias do pós operatório) não proporciona um aumento da taxa de formação da fístula.

3.5 Escalas de avaliação do risco:

Na revisão, selecionamos ainda 2 estudos que propõem 2 classificações referentes a análise preditiva de fatores de risco para morbilidade e para complicações peri-operatórias. São eles: Lancaster et al. (2011) e Farwell et al. (2002) que utilizam as escalas POSSUM (*Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity*) e ASA (*American Society of Anesthesiologists*) respetivamente.

São descritas a seguir:

A. POSSUM (*Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity*):

Esta é uma escala desenvolvida durante os anos de 1980 e apenas publicada por Copeland et al. em 1991 através de análise multivariada para predizer a mortalidade em 30 dias e a taxa de morbilidade dos doentes operados. Este sistema foi desenvolvido para uma população de cirurgia geral e tem várias publicações em outras especialidades para a sua validação, como por exemplo, a cirurgia vascular, a cirurgia hépato-biliar, a neurocirurgia e em cancro da orofaringe. Como limitações, a escala apresentava uma tendência em superestimar a mortalidade peri operatória. Em 1998, Pytherch et al. fez um reajuste na sua fórmula numa tentativa de correção para a mortalidade peri operatória e criou o P-POSSUM (*Portsmouth POSSUM*).

A escala contém: 12 variáveis fisiológicas e 6 variáveis cirúrgicas (*tabelas 8 a 10*) derivadas inicialmente da combinação de análise multivariada e logística de 62 variáveis.

Tabela 8: POSSUM: variáveis fisiológicas (Fonte: Copeland et al., 2002)

Score	1	2	4	8
<i>Idade (anos)</i>	≤ 60	61-70	≥ 71	
<i>Cardíaco</i>	normal	Drogas cardíacas/esteroides	Edema/warf.	PVJ alta
<i>Sinais Rx</i>	normal	-	Cardiomeg. borderline	Cardiomeg.
<i>Sinais respiratórios</i>	normal	Dispneia esforços severos	Dispneia esforços mod	Dispneia repouso
<i>Rx</i>	normal	Ligeira DPOC	Mod. DPOC	Outra
<i>Sistólica (mmHg)</i>	110-130	131-170/100-109	≥171/90-99	≤89
<i>Pulso (bat/min)</i>	50-80	81-100/40-49	101-120	≥121/≤39
<i>Glasgow</i>	15	12-14	9-11	≤8
<i>Ureia (mmol/L)</i>	≤7.5	7.6-10	10.1-15	≥15.1
<i>Sódio</i>	>136	131-135	126-130	≤125
<i>Potássio</i>	3.5-5	3.2-3.4/5.1-5.3	2.9-3.1/5.4-5.9	≤2.8/≥6
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	13-16	11.5-12.9/16.1-17	10-11.4/17.1-18	≤9.9/≥18.1
<i>Leucócitos (x 10¹² /L)</i>	4-10	10.1-20/3.1-3.9	≥20.1/≤3	
<i>ECG</i>	normal	-	AF(60-90)	Outra

Tabela 9: POSSUM: variáveis de severidade da cirurgia

Score	1	2	4	8
Magnitude cg	menor	intermediária	Maior	Major+
Nº cg 30 dias	1		2	>2
Perda sangue/cg (ml)	< 100	101-500	501-999	>1000
Contaminação peritoneal	não	séria	Pus local	Conteúdo intestinal livre, pus ou sangue
Presença de malignidade	não	Cancro primário	Metástases linfonodais	Metástases distancia
Tempo de cg	eletiva		RC emergência, cirurgia < 24h	Emergência imediata, cg < 2h

Abreviaturas: AF: fibrilação atrial; AVC: acidente vascular cerebral; Cardiomeg.: cardiomegalia; cg: cirurgia; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG: eletrocardiograma; PVJ: pressão venosa jugular; Rx: raios X; Warf: warfarina; RC: ressuscitação.

Cada variável recebe uma pontuação e cada doente pode ter um score de 12 a 88 que são aplicados a uma fórmula de regressão logística para o cálculo da mortalidade e da morbidade.

A escala ainda possui um quadro para a ocorrência de complicações, mas não está incluída na pontuação final. (tabela 10)

Tabela 10: POSSUM: Complicações

Hemorragia	Trombose
() ferida profunda	() venosa profunda
Infeção	() embolismo pulmonar
() tórax	() AVC
() ferida	() enfarte do miocárdio
() urina	() falência renal
() profunda	() falência respiratória
() septicemia	() falência cardíaca
() febre de origem indeterminada	() hipotensão

-
- () deiscência da ferida () outra
- () extrusão de prótese
- () morte
- () sem complicações
-

Em relação à sua aplicabilidade na cirurgia oncológica de otorrinolaringologia e cabeça e pescoço, a escala possui muitas limitações. A contaminação peritoneal não tem relevância no contexto e as diferentes cirurgias da especialidade e a sua magnitude não estão bem definidas quanto ao score atribuível. Os fatores de risco inerentes às complicações cirúrgicas locais já amplamente discutidos na literatura não estão entre as variáveis avaliadas, por exemplo, a radioterapia e a quimiorradioterapia prévias à cirurgia. Não existe avaliação do *status* nutricional ou do nível analítico da albumina do doente. A escala não define os valores para as complicações apresentadas e basicamente não foi concebida como preditor das complicações cirúrgicas - morbidade geral - para cabeça e pescoço, ou seja, não é específica para a fistula faringocutânea. Griffiths et al. em 2002 tentaram redefinir o *score* e propuseram uma simplificação, mas para Lancaster et al (2011) os resultados ainda mostraram-se controversos e pouco precisos.

B. ASA (*American Society of Anesthesiologists*)

O sistema ASA (*American Society of Anesthesiologists*) é usado para avaliar comorbidades porque descreve o estado físico atual do doente previamente ao procedimento cirúrgico. Atualmente é a escala padrão para calcular o risco peri operatório pelos anestesistas. (Ferrier et al. 2011) Apresenta 5 classes:

Tabela 11: Classificação ASA (*American Society of Anesthesiologists Risk Classification System*)^{Ferrier et al. 2011}

Classe de risco	Status Físico
I	Doente normal saudável
II	Doente com doença sistêmica moderada
III	Doente com doença sistêmica severa limitada
IV	Doente com doença sistêmica severa incapacitante e com risco de vida
V	Doente moribundo que se espera não sobreviver em 24 horas com ou sem cirurgia

A sua limitação consiste no fato da escala abordar as principais comorbidades dos doentes e o seu estado de saúde no dia da cirurgia, sem haver, no entanto, poder preditivo para as complicações inerentes ao tratamento cirúrgico realizado. Auxilia na avaliação global do risco cirúrgico a que o doente poderá sofrer, mas não tem a capacidade para prever outras complicações. Limita-se ainda

pelo fato que a maioria dos doentes oncológicos de cabeça e pescoço apresentam-se com múltiplas comorbidades e geralmente possuem ASA classe III, IV ou até V em casos extremos. (Farwell et al. 2002).

3.5 Descrição dos estudos:

A) (**Lancaster, et al., 2011**): validação da escala POSSUM (*Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity*) num coorte de 92 laringectomizados num centro terciário de oncologia através de um estudo retrospectivo e prospetivo. Os autores compararam os seus resultados com aqueles obtidos pela aplicação da escala POSSUM através de análise logística para os *outcomes*:

- Taxa de mortalidade em 30 dias;
- Formação da fístula faringocutânea;
- Duração e prolongamento do internamento hospitalar.

Os autores concluíram que a escala POSSUM possui muitas limitações para aplicação em doentes laringectomizados pela omissão de fatores importantes relacionados aos *outcomes* avaliados. Para Lancaster et al., a escala POSSUM não identificou adequadamente o grupo de doentes que poderia desenvolver a fístula faringocutânea porque não incluiu os fatores específicos e que haviam sido amplamente discutidos na literatura como importantes para o seu desenvolvimento, como por exemplo, a radioterapia pré-operatória, a quimioterapia pré-operatória, o estadio T, a dissecação cervical, a traqueostomia prévia, o estado nutricional e a coexistência de doença sistémica (por exemplo, doenças do tecido conectivo). Terminaram ainda por salientar a necessidade da criação de uma escala específica para a cirurgia oncológica de cabeça e pescoço.

B) (**Farwell, et al., 2002**): Embora o estudo não seja específico para doentes laringectomizados e para o desenvolvimento da fístula faringocutânea, foi incluído por apresentar metodologia adequada e discriminar os resultados separadamente em relação às complicações médicas e cirúrgicas de doentes de cabeça e pescoço com o uso da classificação do ASA.

Numa coorte de 93 doentes com múltiplas comorbidades e submetidos a procedimentos cirúrgicos diversos da cabeça e pescoço foram avaliados retrospectivamente os possíveis fatores preditivos das complicações peri operatórias - médicas e cirúrgicas -, entre elas a fístula faringocutânea. Foram coletadas informações referentes a cada doente e ao procedimento cirúrgico realizado, além da classificação ASA no dia da cirurgia. Os autores realizaram análise uni e multivariada e o risco de qualquer complicação peri operatória foi estimado através da análise logística dos fatores significativos.

Na análise multivariada, a anestesia com duração maior do que 8 horas foi o único fator significativo para a ocorrência das complicações gerais - médicas e cirúrgicas-. Para as complicações médicas, a história prévia de hepatite e a duração prolongada da anestesia foram os únicos fatores independentes significativos. Para as complicações cirúrgicas, a grande perda de sangue, a cirurgia oncológica, a radioterapia pré-operatória, a reconstrução com retalhos, o hábito recente do tabaco, a necessidade de transfusões intraoperatórias, a administração excessiva de fluidos intraoperatórios e os procedimentos prolongados foram os fatores significativos na análise univariada. Na análise multivariada, as complicações cirúrgicas foram relacionadas somente com o volume administrado de fluidos intraoperatórios. A hidratação excessiva como causa de complicações cirúrgicas não foi bem esclarecida. Os autores citam teorias que poderiam relacionar o edema tissular com o aumento da

tensão da ferida operatória e a diminuição da sua viabilidade, porém os autores salientam a necessidade de mais investigações sobre o assunto.

Os autores concluem que a classificação do ASA não se mostrou significativa para a predição das complicações na sua série de doentes, uma vez que a maioria deles apresentava múltiplas comorbidades médicas e estavam classificados como ASA classes II ou III. Não demonstraram o cálculo de medidas de diagnóstico.

C) Por fim, incluímos o estudo de (Morton, *et al.*, 2007) que determinou alguns fatores preditivos associados ao desenvolvimento da fístula faringocutânea através da análise multivariada e calculou a sensibilidade, a especificidade e os seus valores preditivos positivos e negativos. Determinaram que a faringolaringectomia e a dosagem da amilase coletada da drenagem cervical foram fatores significativos para o *outcome*. Entretanto, não houve o desenvolvimento de um modelo preditivo para a população em estudo com tais variáveis.

4. Discussão

Analisando a revisão sistemática realizada, é evidente que ainda não existe um consenso entre os estudos sobre o papel e a relevância de cada fator de risco no desenvolvimento da fístula faringocutânea. Também fica claro que dependendo da população estudada, alguns fatores são mais significativos e consistentes do que outros.

Uma única meta-análise desenvolvida na literatura para fístula faringocutânea pós laringectomia realizada por Paydarfar *et al.* (2006) considerou a hemoglobina pós-operatória menor do que 12.5 g/dL, a realização da traqueotomia prévia, a radioterapia prévia associada ou não a dissecação cervical como os fatores de risco mais significativos para a formação da fístula faringocutânea pós laringectomia total. Entretanto, os autores limitaram-se ao cancro primário da laringe e excluíram quaisquer estudos que abordassem o tratamento da neoplasia primária da hipofaringe. Embora possa representar um viés de seleção, acreditamos que a inclusão de estudos cuja intervenção seja além da laringectomia *standard*, seja também a laringectomia com faringectomia parcial, uma vez que os resultados desses estudos também devem ser avaliados e reportados quanto ao seu peso e importância no desenvolvimento da fístula faringocutânea.

Em nossa revisão, encontramos um modelo de análise logística desenvolvido por (Esteban, *et al.*, 2006) para fatores de risco no desenvolvimento da fístula faringocutânea em 442 doentes que sofreram laringectomia total. Os autores incluíram variáveis pré, intra e pós cirúrgicas, como por exemplo o valor de consumo de álcool, a ausência do acometimento do seio piriforme e da base da língua, a experiência do cirurgião, o uso ou não de cola biológica no ato operatório e a presença ou não de febre no pós-operatório. Entretanto, o modelo proposto não apresenta medidas de diagnóstico, como cálculos para a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivos e negativos e a curva ROC. Além disso, o modelo não pode ser aplicado aos nossos doentes, pois pressupõe o trabalho de determinado cirurgião experiente do hospital universitário da população do estudo e o uso ou não da *Tissucol* para a determinação do risco de desenvolvimento da fístula, fatores muito específicos e inerentes ao estudo realizado.

A nossa revisão sistemática também apresentou limitações: exclusão dos estudos cujo texto integral não se encontrava disponível de forma gratuita; exclusão dos estudos cuja tradução não tenha sido possível; a avaliação da qualidade dos estudos e a extração dos dados foi realizada somente pela

investigadora principal. Salienta-se ainda que a maioria dos autores dos estudos não disponíveis informaticamente foi contatada e somente dois autores responderam a solicitação.

Em síntese, os fatores de risco foram assim considerados:

a) Referentes ao doente:

I) Caracterização dos doentes: o sexo, a idade, o consumo de cigarro foram considerados não significativos no desenvolvimento da fístula faringocutânea para a maioria dos autores; a deficiência nutricional/a perda de peso maior do que 10% nos 6 meses anteriores à cirurgia e o IMC (índice de massa corpórea) baixos são fatores que necessitam de maior evidência para a determinação da sua contribuição na fistulização, assim como a utilização da escala de risco cirúrgico ASA e o consumo elevado de álcool.

II) Parâmetros analíticos: A hemoglobina (< 12.5 g/dl) e a hipo albuminemia (< 3.7 g/L) pré e pós operatórias são consideradas como um dos principais fatores preditivos inerentes ao doente para a formação e o desenvolvimento da fístula pela maioria dos autores.

III) Comorbilidades: O EAM, a hepatopatia e a cirrose hepática, a HTA e a ICC, a DPOC e a DM foram consideradas as comorbilidades mais significativas para o desenvolvimento da fístula faringocutânea para a maioria dos estudos em que foram avaliadas. A DM foi a comorbilidade mais representativa entre os estudos.

IV) Febre: a presença de febre no pós-operatório foi considerada como um sinal precoce da formação da fístula faringocutânea conforme os autores dos estudos incluídos na revisão.

b) Referentes a doença:

I) Estadio TMN e grau de diferenciação histológica do tumor: a maioria dos estudos avaliados não considerou o estadio avançado do tumor e o grau de diferenciação histológica como significativos para a formação da fístula faringocutânea pós cirúrgica; mas o N avançado necessita de maior evidência para demonstrar a sua importância no desenvolvimento da fístula.

c) Referentes ao tratamento:

I) Extensão cirúrgica para faringe/ localização do tumor: a localização do tumor e o nível de acometimento faringo-laríngeo, bem como a extensão cirúrgica para a faringe, são fatores muito debatidos e ainda sem consenso entre os autores em relação a evidência existente para o desenvolvimento de fístula faringocutânea no pós-operatório.

II) Dissecção cervical radical: a maioria dos estudos não encontrou associação de causalidade entre a dissecção cervical radical e o desenvolvimento da fístula faringocutânea.

III) Radioterapia (Rt) pré operatória /Quimiorradioterapia (QRT) pré operatória: sem dúvida representa o fator mais debatido e polêmico entre os estudos: a maioria dos autores encontrou relação significativa para o desenvolvimento da fístula faringocutânea e a realização de radio e quimio/radioterapia prévias. O efeito dose/ campo de irradiação e o intervalo de tempo entre irradiação prévia e a realização da cirurgia são fatores que necessitam de mais estudos e evidência para demonstrar o seu papel na fistulização.

IV) Traqueotomia prévia: a maioria dos estudos não demonstrou relação significativa entre a necessidade da traqueotomia realizada previamente à cirurgia primária e a formação da fístula faringocutânea; porém o fator foi considerado significativo na fistulização pela única meta-análise realizada sobre o tema. (Paydarfar & Birkmeyer, 2006)

V) Tipo e material de sutura faríngea: a maioria dos estudos avaliados não considera o tipo de sutura e o material usado para o encerramento da faringe como significativos na formação da fístula faringocutânea, embora alguns autores considerem a sutura mecânica superior a manual para diminuição da formação da fístula. Acreditamos que tal fato também possa ser explicado pela localização endolaringea do tumor e consequentemente pela menor extensão e menor traumatismo da mucosa faríngea. Entretanto, a realização de mais estudos e a obtenção de maior evidência científica sobre o tema são necessários.

VI) Status das margens cirúrgicas: a infiltração histológica microscópica das margens cirúrgicas não é consenso entre os autores para a formação da fístula faringocutânea e necessita de mais estudos e uma maior evidência científica.

VII) Procedimento cirúrgico: a longa duração do procedimento cirúrgico, a necessidade de transfusão de sangue durante o ato operatório e a pouca experiência do cirurgião foram consideradas como fatores significativos na maioria dos estudos avaliados e nas amostras mais significativas com avaliação de qualidade superior pela STROBE; não houve estudo que demonstrasse relação significativa entre a realização da punção traqueoesofágica (PTE) e a fistulização; a necessidade da reconstrução faríngea com retalhos pediculados no tratamento inicial não foi considerada fator significativo em estudos com amostras maiores e com melhor avaliação pela escala STROBE.

VIII) Complicações locais da ferida operatória: poucos estudos demonstraram relação significativa entre as complicações locais da ferida e o desenvolvimento da fístula faringocutânea.

IX) Sonda nasogástrica (SNG) e alimentação oral: a maioria dos estudos demonstrou que a não colocação da SNG ou a sua remoção precoce sem recolocação e o início precoce da alimentação oral no pós-operatório (até 14 dias) tem efeito protetor contra o desenvolvimento da fístula faringocutânea, mas existe a necessidade de mais evidência e estudos sobre o tema.

Em resumo, apesar da dificuldade em chegar a um consenso, nesta revisão consideramos os estudos com amostras maiores e com melhor qualidade na avaliação global pela escala STROBE como capazes de demonstrar uma maior evidência e a importância de alguns fatores de risco para o desenvolvimento da fístula faringocutânea. Da mesma forma, outros fatores foram considerados não significativos no desenvolvimento da fístula e, outros fatores ainda necessitam de maior evidência e análise para demonstrarem o seu papel na gênese da fistulização. Também concluímos que ainda não existe uma classificação adequada para a estratificação do risco da formação da fístula faringocutânea. Portanto, a seleção e a síntese dos fatores de risco mais significativos para a formação da fístula faringocutânea nesta revisão foram:

- 1) A deficiência nutricional/a perda de peso; o IMC; a escala ASA e o consumo elevado de álcool;
- 2) A hemoglobina baixa (< 12.5 g/dl) e a hipo albuminemia (< 3.7 g/L) pré e pós operatórias;
- 3) As comorbidades (DM, DPOC, ICC/HTA/EAM, hepatopatia);
- 4) O N avançado; a localização primária do tumor (laringe e/ou hipofaringe);

- 5) A radioterapia e quimiorradioterapia prévias a operação com caracterização de dose/campo e do intervalo de tempo até a cirurgia;
- 6) A realização da traqueotomia prévia a operação;
- 7) O *status* das margens cirúrgicas;
- 8) A duração prolongada da cirurgia; a menor experiência prévia do cirurgião principal; a realização de transfusão durante a operação;
- 9) As complicações locais da ferida operatória;
- 10) O tipo e material de sutura faríngea;
- 11) O tempo de permanência da sonda nasogástrica (SNG) e o início da alimentação oral.

Dessa forma, no próximo capítulo, pretendemos criar uma regra de decisão clínica (RDC) adequada para determinar a probabilidade do desenvolvimento da fístula nos doentes operados no IPOPGF-EPE do Porto, testando, na nossa população, a associação das variáveis - pré operatórias- supracitadas com este *outcome*.

Finalmente, salientamos a necessidade do desenvolvimento de estudos com tamanho amostral maior e multicêntricos com uma metodologia adequada sobre o tema para a demonstração de evidência científica e consolidação do conhecimento sobre o tema. Existe ainda a necessidade da criação de novas escalas de estratificação de risco adequadas para as diferentes realidades existentes e o maior empenho por parte dos especialistas na avaliação e no estudo de todas as possíveis variáveis relacionadas a fistulização. Somente dessa maneira poderemos evitar com sucesso a ocorrência dessa terrível complicação pós operatória, tão penosa para o doente e para o cirurgião.

Capítulo 3 - Derivação de uma regra de decisão clínica para predição de desenvolvimento de fístula faringocutânea pós laringectomia em doentes do IPOPFG-EPE do Porto

1. Introdução

O Instituto Português de Oncologia do Porto (IPOPFG- EPE Porto) é um centro hospitalar de nível terciário especializado e de ensino em Oncologia no norte do país e o Serviço de Otorrinolaringologia é responsável pelo tratamento das patologias tumorais da cabeça e pescoço. O cancro de laringe e hipofaringe representa quase 45 % entre todas as afeções tratadas pelo serviço atualmente.

A prevalência da fístula faringocutânea pós cirurgia de laringe atualmente situa-se entre 9 a 25 %. (Galli, et al., 2005; Makitie, et al., 2006) A sua ocorrência aumenta o tempo de internamento e consequentemente os custos do tratamento são amplamente superiores quando comparados aos dos doentes sem complicações pós operatórias. (Esteban, et al., 2006) Além disso, a sua ocorrência pode provocar, entre outros danos físicos e psíquicos, o atraso no início dos tratamentos complementares (como a radio/quimioterapia) e a recuperação dos doentes oncológicos.

Particularmente em relação à fístula faringocutânea no pós-operatório de laringectomia total primária ou de “resgate” e faringolaringectomia com ou sem dissecação cervical, ainda não existe um estudo realizado na população do IPOPFG-EPE do Porto a fim de determinar os principais fatores preditivos para a sua ocorrência.

Assim, é nosso objetivo desenvolver uma regra de decisão clínica (RDC) para predição de desenvolvimento da fístula faringocutânea pós cirurgia oncológica de laringe e hipofaringe na população de doentes do IPOPFG-EPE do Porto.

Em termos de aplicabilidade clínica, a derivação de uma RDC para predição do desenvolvimento da fístula faringocutânea pretende incentivar a modificação do comportamento clínico para evitá-la e consequentemente propiciar a redução de custos desnecessários e melhorar a qualidade de vida dos doentes. A sua aplicação deve ser feita previamente à cirurgia, mas propõe o controlo das variáveis relacionadas no pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório imediato.

2. Materiais e métodos

I) Tipo de estudo e seleção de participantes:

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo com a inclusão consecutiva de todos os doentes operados para cancro de laringe e hipofaringe no Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia, de Fevereiro de 2006 a Junho de 2011, registados no Arquivo Informático do Serviço. Foram excluídos os doentes que receberam radioterapia exclusiva ou microcirurgia a laser de CO₂. Incluíram-se um total de 171 doentes.

Todos os doentes com diagnóstico de cancro foram avaliados pela equipa multidisciplinar antes do início do tratamento definitivo. Somente procedimentos consistentes com laringectomia total acompanhados ou não de faringectomia parcial e encerramento primário do defeito faríngeo foram considerados neste estudo. As operações foram realizadas por 4 diferentes cirurgiões, dois com mais

de 10 anos de experiência e dois com menos de 10 anos. Previamente à admissão, todos os doentes realizaram despiste da presença de MRSA através de *swab* das fossas nasais e o rastreio manteve-se durante a estadia no ambiente hospitalar. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob regras restritas de esterilização. Quase todos os doentes receberam terapia antimicrobiana profilática 1 hora antes da incisão de pele e durante o procedimento cirúrgico, permanecendo até 3 tomas no pós-operatório imediato. Todas as feridas operatórias foram esterilizadas com solução de iodo-povidona e irrigadas com solução salina antes do encerramento.

Em todos os doentes foi realizado o encerramento faríngeo com 2 camadas (muscular e mucosa) de sutura absorvível Vicryl em forma de T ou para tumores endolaringeos foi utilizada a sutura mecânica quando possível. Em doentes onde foi feita a punção traqueoesofágica (PTE) para inserção da prótese fonatória, realizou-se a miotomia póstero-lateral da faringe longe dos bordos livres da mucosa.

Em todos os doentes foi aplicada drenagem a vácuo bilateralmente e geralmente os drenos foram removidos ao 3º-4º dia de pós-operatório. Os cuidados da ferida foram realizados diariamente com troca de compressas sujas e remoção/drenagem de hematomas, se houvesse. O tubo da traqueostomia era mudado uma vez por dia. A sutura da pele era removida gradualmente após o oitavo dia pós-operatório. Todos os doentes receberam visitas médicas diárias por 2 profissionais (1 especialista e 1 interno da especialidade).

A nutrição enteral pela sonda nasogástrica era introduzida pela equipa de nutricionistas a partir do 2º dia pós-operatório e adaptada para cada doente de acordo com avaliação nutricional realizada previamente e aceitação individual de cada doente. O tubo nasogástrico era removido geralmente entre o 11º e 15º dias, quando a administração oral de fluidos demonstrasse uma deglutição normal e a ausência de sinais de fístula.

Em caso de fístula faringocutânea, o procedimento inicial era o tratamento conservador até ao 40º dia de pós-operatório, se necessário. Mantinha-se a alimentação enteral exclusiva, os cuidados locais com desbridamento de áreas necróticas e bordos da fístula, a limpeza e os curativos compressivos trocados diariamente. Se houvesse sinais de infeção secundária, coletavam-se *smabs* locais para identificação do agente e iniciava-se a terapia antimicrobiana empírica até o resultado do antibiograma, além da medicação bloqueadora da bomba de prótons. As compressas embebidas em alginato de cálcio e em partículas hidrocolóides eram colocadas na fístula e mudadas a cada 2 dias. Caso não houvesse o encerramento da fístula faringocutânea com tratamento conservador, propunha-se o tratamento cirúrgico adequado.

O estudo realizado foi aprovado pelo Comité de Ética do IPOFG-EPE do Porto.

II) Recolha de dados:

Todas as variáveis foram recolhidas retrospectivamente pela investigadora principal entre os meses de Agosto de 2011 e Janeiro de 2012 após a consulta dos processos no Arquivo Médico do IPOFG-EPE com o ocultamento dos dados de identificação dos doentes. Cada processo apresentava um número eletrónico de identificação. Foram consultados os diários médicos das consultas multidisciplinares e do internamento, os registos cirúrgicos, os registos anestésicos e os registos de enfermeiros do período de Fevereiro de 2006 a Junho de 2011 e foram registadas todas as variáveis de interesse de todos os processos, sem haver conhecimento prévio da presença ou ausência do *outcome* de interesse. A coleta foi realizada até a data de alta hospitalar do doente para o internamento da intervenção operatória de interesse.

a) Variáveis selecionadas:

Foram coletadas todas as variáveis consideradas como pertinentes na revisão sistemática previamente realizada, (*Fonte: Revisão Sistemática*) isto é, as variáveis pré operatórias mais estudadas e que foram analisadas em consenso pelos autores como os fatores mais significativos e com maior evidência para a ocorrência da fístula, assim como os fatores que necessitem de maior comprovação científica do seu papel para o desenvolvimento da fístula faringocutânea. Acreditamos que estes fatores devam fazer parte do planejamento multidisciplinar para o tratamento do doente e que podem interferir na melhor decisão terapêutica escolhida e consequentemente no prognóstico de cada doente. Portanto, merecem avaliação do seu peso e força como fatores preditivos para fístula.

III) Cálculo da amostra:

Dado que sabemos que para cada variável analisada devemos incluir 10 a 15 doentes^(Beattie & Nelson, 2006; Childs & Cleland, 2006; Cook, 2008; Stiell & Wells, 1999) assim optamos por selecionar 10 a 12 fatores de risco para a amostra total de 171 doentes.

Dessa maneira, analisaremos para a potencial inclusão no modelo as variáveis pré operatórias:

a) Fatores referentes ao doente:

1) Incluímos a escala ASA;

2) O consumo de álcool: consideramos o consumo pesado presente quando havia a ingestão de mais de 1 litro de bebida alcoólica por dia comprovadamente; e como ausente os doentes ex-consumidores e consumidores de 0 até 4 copos/250 mL/dia;

3) Consideramos a hemoglobina baixa ($< 12.5\text{g/dL}$) e a hemoglobina normal/alta ($\geq 12.5\text{g/dL}$); a albumina baixa ($< 3.7\text{ g/L}$) e a albumina normal/alta ($\geq 3.7\text{ g/L}$) pré operatórias;

4) A presença das principais comorbidades: a DM, a DPOC, a cardiopatia (portadores de ICC/HTA/EAM) e a hepatopatia (na maioria dos casos secundária ao consumo elevado e prolongado de álcool, seja atual ou progressivo); consideramos a DM a comorbidade mais representativa para testarmos no modelo de acordo com os resultados da revisão sistemática.

b) Fatores referentes a doença:

5) O N: foi avaliada a presença de metástases cervicais. Os doentes foram classificados com base no *AJCC Cancer Staging Manual – 2010 - 7th edition*;

6) A intervenção realizada (laringectomia total ou faringolaringectomia) segundo a localização primária e extensão do tumor (laringe e/ou hipofaringe) também foi analisada;

c) Fatores referentes ao tratamento:

7) A realização da radioterapia e quimioradioterapia prévias a operação; não realizamos a caracterização dose/campo e de intervalo de tempo até a cirurgia, já que não obtivemos registros suficientes dos processos clínicos;

8) A realização da traqueotomia prévia a operação.

A deficiência nutricional/a perda de peso prévia e o IMC foram excluídos da análise porque não apresentavam registos suficientes nos processos clínicos avaliados (*120 missings*).

Os fatores restantes obtidos na revisão sistemática foram retirados da análise inicial, porque temos interesse somente nas variáveis pré operatórias para a derivação da RDC, já que a sua aplicação clínica deve ser realizada previamente à cirurgia. Assim, excluimos o *status* das margens cirúrgicas, a duração prolongada da cirurgia, o tipo e material de sutura faríngea, a experiência do cirurgião principal, as complicações locais da ferida operatória diferentes do *outcome* de interesse, a realização de transfusão sanguínea durante a operação e o tempo de permanência da SNG e o início da alimentação oral.

d) Outras variáveis: (*Anexo 1*)

Foram ainda coletadas outras variáveis para a caracterização dos doentes observados:

Sexo; idade; antecedentes de consumo de tabaco; antecedentes oncológicos; tipo e grau histológicos do tumor; o estadio; a realização de tireoidectomia; a realização da punção traqueoesofágica (PTE) para colocação de prótese fonatória; níveis analíticos de linfócitos e proteínas totais; uso de inibidores de bomba de prótons e antibióticos; uso de drenos cervicais; dias de internamento hospitalar; outras complicações locais da ferida operatória - infecção da ferida operatória, hematoma, presença de MRSA - hemorragia pós operatória; desenvolvimento de fístula quilosa; febre pós operatória; perda de sangue durante a cirurgia; estado mórbido atual.

IV) *Outcome*:

1) Desenvolvimento da fístula faringocutânea na população de doentes do IPOPGF do Porto confirmado clinicamente nas visitas diárias pós operatórias até a alta hospitalar por mais de um observador (cirurgião responsável e um interno da especialidade) com a constatação da exteriorização de conteúdo salivar e do trajeto fistuloso pela ferida operatória.

V) *Análise estatística*:

Comparou-se a presença ou a ausência da variável preditiva entre os grupos para a presença ou ausência de *outcome*, isto é, a fístula. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste Chi-quadrado ou teste de Fisher, quando aplicável na análise univariada. Não existiram variáveis contínuas na nossa análise. A significância foi considerada sempre que p fosse menor do que 0.05, porém foram considerados os fatores como potencialmente preditivos para inclusão no modelo quando a associação apresentava um valor de p inferior a 0.2.

Mediante os resultados da análise univariada, realizou-se a análise multivariada - regressão logística - para o desenvolvimento do modelo preditivo. Dado que só a ASA se manteve como associada (de forma estatisticamente significativa) com o *outcome* na análise multivariada, utilizamos o método *Forward stepwise* inserindo e retirando variáveis até a obtenção de um equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade do modelo. Após a criação de um *score* calculou-se a curva ROC e através do "*best fit*" das coordenadas da curva criaram-se os *cut offs* para 4 categorias de risco, de forma a otimizar a área da curva.

As quatro categorias de risco criadas foram: alto risco (4), médio alto risco (3), médio baixo risco (2) e baixo risco (1). Foram calculados a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivos e negativos e os *likelihood ratios* positivos e negativos, com intervalo de confiança a 95% (IC 95%).

Toda a análise estatística foi realizada através de SPSS versão 18.0.

3. Resultados

I) Caracterização da amostra (tabelas 12 a 15)

A amostra era composta de 166 homens (97.1%) e 5 mulheres, com idade média de 60 anos (mínimo de 39 e máximo de 83 anos); 83% da amostra era consumidor de mais de 20 cigarros por dia e 73.7% tinha consumo pesado (mais de 1 litro de vinho/ dia) de bebidas alcoólicas.

Em relação a presença de comorbilidades, 20% da amostra não apresentava outras patologias sistêmicas; 22.8% já mostrava algum grau de comprometimento hepático, 24.6% era portador de cardiopatia, 14.6% eram diabéticos, 10.5% tinham doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e 0.6% apresentava algum grau de comprometimento renal. O restante (6.9%) apresentava uma miscelânea de comorbilidades, sendo as principais os portadores de cardiopatia associada a hepatopatia ou a doença pulmonar obstrutiva crônica e portadores de diabetes associada a hepatopatia.

A classificação ASA (*American Society of Anesthesiology*) foi 1% com classe 1, 62.5 % com classe 2 e 36.5 % com classe 3.

Em relação ao estadió e a classificação TMN (7th ed.,2010) 70.2% apresentava-se em estadió IVa e 22.2% em estadió III; 69.6% era T4a; 26.3% era T3; 100% da amostra era M0 no momento do diagnóstico; 48.5% apresentava-se em N0; 14.6% era N1; 16.4% era N2a; 9.9% era N2b, 7.6% era N2c e 2.9% era N3. (tabelas 12 a 15):

Tabela12: Caracterização da amostra segundo o estadió TNM (7th ed.,2010)

Estadió	Frequência (n)	%
I	1	0.6
II	5	2.9
III	38	22.2
IVa	120	70.2
IVb	7	4.1
Total	171	100.0

Tabela 13: Caracterização da amostra segundo a classificação T (7th ed.,2010)

T	Frequência (n)	%
Tis	1	0.6
T1	1	0.6
T2	5	2.9
T3	45	26.3
T4a	119	69.6
Total	171	100.0

Tabela 14: Caracterização da amostra segundo a classificação M (7th ed.,2010)

M	Frequência (n)	%
M0	171	100.0

Tabela 15: Caracterização da amostra segundo a classificação N (7th ed.,2010)

N	Frequência (n)	%
N0	83	48.5
N1	25	14.6
N2a	28	16.4
N2b	17	9.9
N2c	13	7.6
N3	5	2.9
<i>Total</i>	171	100.0

Em relação à localização primária do tumor, 60.8% da amostra (104 doentes) apresentavam comprometimento faringo-laríngeo no momento do diagnóstico e em 39.2% (67 doentes) o tumor comprometia somente a laringe.

Dos 171 doentes, 60.8% (104 doentes) foi submetido a faringolaringectomia total e 36.3% (62 doentes) foi submetido a laringectomia total; em somente 3.5% (6 casos) foi realizada reconstrução cervical com retalho miocutâneo do grande peitoral. Dentre os doentes operados com faringolaringectomia total, em 93.2% foi realizado esvaziamento cervical bilateral, 5.8 % somente esvaziamento cervical unilateral e em 0.9% não foi feita a dissecação cervical concomitante a cirurgia. Com a laringectomia total, em 93.5% dos doentes foi realizado o esvaziamento cervical bilateral, 4.8% unilateral e 1.6% não sofreu esvaziamento ganglionar associado. Na amostra, 18.1% sofreu tireoidectomia total no mesmo tempo cirúrgico e em 24 % foi realizada a punção traqueoesofágica com colocação de prótese fonatória na mesma cirurgia.

Dentre os tratamentos prévios, na nossa amostra 71.3% não realizou qualquer tipo de tratamento prévio a operação; 8.8% da amostra recebeu o esquema quimio/radioterapia previamente antes da operação; 7% foi tratado com radioterapia antes da cirurgia. Dentre os doentes irradiados previamente, a dose utilizada foi em média 60Gys.

Na amostra analisada, em 45% (77) dos doentes houve necessidade da realização de traqueotomia previamente a operação.

Analicamente, a hemoglobina pré-operatória situava-se em valores entre 12.5 a 16.6 g/dL em 60.2% da amostra e abaixo de 12.5 g/dL em 39.6% da amostra. A albumina pré-operatória estava

dentro dos valores normais em 32.2% dos doentes (38 a 53 g/L), abaixo dos valores aceitáveis para 34.1% da população e com valor desconhecido em 33.7% dos casos.

Em relação ao *status* das margens de ressecção cirúrgicas, 45% apresentava-se com menos de 5mm de margem livre de tumor, 22.2 % entre 5 a 10mm e 31.6% com mais do que 10mm de distância de margens livres. A duração da cirurgia ficou em 1 a 2 horas para 16.4%, acima de 2 horas até 3 horas para 78.3% da amostra e entre 3 a 4 horas para 12.3% dos doentes. Em 56.7% dos casos a cirurgia foi realizada pelo cirurgião principal com mais de 10 anos de experiência e em 43.3% das vezes o procedimento cirúrgico foi liderado pelo cirurgião com menos de 10 anos de experiência.

Durante a cirurgia realizada, a perda de sangue foi menos de 1000 mL em 87.1% dos casos e em 11.7% das vezes foi de 1001 a 2000 mL. Em 64.9% dos casos não foi realizada transfusão de concentrado de eritrócitos, 14.0 % recebeu 1 unidade do concentrado, 16.4% com transfusão de 2 unidades do concentrado e 4.7% recebeu 3 ou mais unidades de eritrócitos.

Em relação às complicações locais da ferida operatória, temos 60.2 % da amostra sem registo de infecção da ferida; 39.8% com infecção da ferida operatória, sendo 8.8% com a presença de MRSA. 35.7% das feridas tiveram a formação de hematoma local para drenagem; 12.3% de doentes apresentaram fístula do ducto torácico; 12.9% tiveram hemorragia da ferida e 39.2% dos doentes desenvolveram febre no pós-operatório imediato.

Em relação à presença da sonda nasogástrica (SNG) no pós-operatório, em 21% dos casos houve a permanência da SNG até 10 dias de pós-operatório, em 26.3% dos doentes ela permaneceu de 11 a 15 dias, 17% dos casos de 16 a 30 dias, 13.5% de 31 a 50 dias e em 8% das vezes o doente recebeu alta com a SNG. Do total, em 24.6% dos doentes houve extubação incidental e nova reintubação em 14% dos doentes.

O início da alimentação oral foi realizado em 19.3% normalmente com menos de 10 dias de pós-operatório, do 11º e 15º dias no pós-operatório em 30.5% dos doentes, 7% entre o 16º e 20º dias, 4.1% entre 21º e 25º dia, 8.2% dos casos entre o 26º e 36º dias de pós-operatório, 8.8% iniciou a alimentação oral após a alta hospitalar. O restante 12.9% possuía uma gastrostomia -realizada antes ou após a operação - para alimentação.

Observou-se ainda que para os casos que apresentaram o desenvolvimento da fístula faringocutânea no pós-operatório: 100% dos doentes foram classificados como ASA 2 ou 3; 79.2% dos doentes eram consumidores assumidos de grande quantidade de álcool (> de 1 L/dia); quase metade (48.9%) apresentava hemoglobina pré operatória abaixo de 12.5g/dL; 16.7% era portador de DM, 6.2% apresentava algum grau de DPOC, 22.9% mostrava comprometimento na função hepática ou algum grau de cardiopatia; na amostra, 43.8% não tinha metástases cervicais (N0) e 11.1% tinha N avançado (N2 ou N3); 62.5% apresentava comprometimento faringo-laríngeo no momento do diagnóstico; 8.3% já tinha realizado radioterapia previamente a operação e 18.8% tinha passado por quimio/radioterapia prévia; em 58.3% dos casos com fístula houve necessidade da realização da traqueotomia de urgência antes da cirurgia programada.

II) Variáveis relacionadas ao desenvolvimento do *outcome* fístula faringocutânea

Em nossa amostra, houve um total de 48 casos (28.1%) de desenvolvimento da fístula faringocutânea no pós-operatório; em 18 % dos casos a fístula apareceu até o 10º dia de pós-

operatório; em 20% dos casos entre 11° e 15 ° dias de pós-operatório. O encerramento foi realizado com tratamento conservador em 18.1% e 3.5% dos casos necessitaram de tratamento cirúrgico. Em 7.6% dos casos a fístula foi encerrada até o 20° dia de pós-operatório e em 6.4% até o 30° dia de internamento. Em 5 % dos casos a fístula encerrou até o 35° dia de pós-operatório e em somente 1.2% dos casos houve encerramento após o 40° dia de internamento.

Na análise de alguns fatores de caracterização da amostra, constatou-se que os doentes com estadios avançados (IVa e IVb) apresentavam o maior número absoluto de fístulas faringocutâneas (40) observadas na amostra, embora sem significância estatística ($p=0.25$). Entretanto, os 87 doentes restantes nestes estadios (representam quase 50% da amostra) não desenvolveram a fístula.

A sutura manual para o encerramento da faringe também apresentou a maior incidência de fístula faringocutânea (92%) comparativamente a sutura mecânica ($p<0.2$). A experiência do cirurgião ($p=1$) e a necessidade de transfusão intraoperatória de concentrado de eritrócitos ($p=0.24$) não demonstraram relações estatisticamente significativas para a fistulização.

III) Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento da fístula e regra de decisão clínica

Inicialmente optou-se por realizar os cálculos de medidas de validade diagnóstica para a escala ASA e obtiveram-se os seguintes valores: 47 % para a sensibilidade e 67% para a especificidade, LR+ de 1.48 e LR- de 0.76 com VPP de 37% e VPN de 76%. (tabela 16)

Tabela 16: Estratificação do risco da escala ASA e medidas de precisão

ASA	Fístulas n(%)	Se % (95%CI)	Es % (95%CI)	LR+ (95%CI)	LR- (95%CI)	VPP % (95%CI)	VPN% (95%CI)
ASA 3	23 (48.9)	47 (33-62)	67 (59-76)	1.48 (1-2.2)	0.76 (0.57-1.03)	37 (25-49)	76 (68-84)

Legenda: Se: sensibilidade; Es: especificidade; LR+: likelihood positivo; LR-: likelihood negativo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; 95%CI: intervalo de confiança a 95

Para a obtenção de um modelo otimizado, realizou-se a análise univariada e multivariada com a inclusão dos fatores relevantes obtidos pela revisão sistemática e que apresentaram potencial para a inclusão no modelo preditivo a ser desenvolvido, conforme já foi explicado. (tabela 17)

Verificou-se que o ASA 2 e 3, a QRT prévia, a traqueotomia realizada previamente a cirurgia e a hemoglobina pré operatória baixa eram estatisticamente significativos como fatores de risco para a fistulização na análise univariada. Na análise multivariada, apenas a ASA manteve-se associada de forma estatisticamente significativa com o desenvolvimento da fístula. A albumina, a QRT prévia e a traqueotomia realizada previamente a cirurgia apresentaram potencial preditivo ($p< 0.2$). Apesar de a albumina não ter apresentado valor significativo na análise univariada e embora tenhamos muitos valores de albumina em falta na nossa amostra (85 *missings*) verificou-se que a sua exclusão do modelo reduzia substancialmente a sua validade (particularmente a sensibilidade).

Tabela 17: Análise univariada e multivariada da relação entre as variáveis incluídas na RDC e a frequência da fistula faringocutânea

<i>Variáveis</i>	<i>Freq. n (%)</i>	<i>Com fistula</i>	<i>Sem fistula</i>	<i>Análise univariada</i>	<i>Análise multivariada</i>
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>Valor p</i>	<i>Valor p</i>
ASA					
2	107(63)	25(51.1)	82(68)	0.05 (**)	0.005
3	62(36.2)	23(48.9)	39(32)		
Álcool					
Pesado	126 (73.7)	38(79.2)	88(71.5)	0.34 (**)	0.361
Hemoglobina pré					
7,0 a 12,4 g/dL	65 (39.6)	22(48.9)	43(36.1)	0.15 (**)	0.665
Albumina pré					
20 a 37 g/L	30 (34.1)	7(25)	23(38.3)	0.24 (**)	0.07
Comorbilidades					
DM	25(14.6)	8(16.7)	17(13.8)	0.63 (**)	0.72
DPOC	18(10.5)	3(6.2)	15(12.2)	0.4 (**)	
Hepatopatia	39(22.8)	11(22.9)	28(22.8)	1 (**)	
Cardiopatia	42 (24.6)	11(22.9)	31(25.2)	0.85 (**)	
N					
N0	83(48.6)	21(43.8)	62(50.4)	0.25 (Δ)	0.933
N1	25(14.6)	8(16.7)	17(13.8)		
N2a + N2b + N2c	58(33.9)	17(9.94)	41(23.96)		
N3	5(2.9)	2(1.16)	3(1.74)		

Localização					
Laringe	67(39.2)	18(10.5)	49(28.6)		
Faringo-laríngeo	104(60.8)	30(62.5)	74(60.2)	0.86 (**)	0.539
Rt prévia					
sim	12 (7.0)	4(8.3)	8(6.5)	0.74 (**)	
QRT prévia					
sim	(15)8.8	9(18.8)	6(4.9)	0.01 (**)	0.120
Traqueotomia					
pré					
sim	77(45)	28(58.3)	49(39.8)	0.04 (**)	0.144

Legenda: ** teste de Fisher ; Δ teste de *Chi-square*;

IV) Desenvolvimento do modelo preditivo através da regressão logística

Dessa forma, frente aos valores obtidos para a escala ASA, utilizou-se o processo de seleção de variáveis supra-explanado e o método *Forward stepwise* de forma a criar o melhor equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade obtidas para o modelo a ser proposto. O consumo de álcool, a hemoglobina pré operatória <12.5 g/dL, a presença de DM, o N, a localização e extensão do tumor primário não foram fatores relacionados com o desenvolvimento da fístula na análise estatística realizada mas verificou-se que aumentavam de forma considerável a validade diagnóstica da RDC (no que concerne o equilíbrio sensibilidade-especificidade) e assim foram incluídos.

Assim, obteve-se a seguinte equação:

Score de desenvolvimento fístula:

$$4.98 \times \text{ASA} + 1.97 \times \text{Alcool} + 5.10 \times \text{QRT} + 2.40 \times \text{traqueo} + 0.75 \times \text{Hbpré} + 0.69 \times \text{localext} + 1.01 \times \text{N} + 0.745 \times \text{DM} + 3.03 \times \text{albumpré}$$

Este foi o modelo que demonstrou os melhores valores para a área sob a curva ROC de 0.74 (IC95% 0.61-0.86) (*figura 3*) conforme será demonstrado a seguir. A sensibilidade e a especificidade do modelo 1 foram de 55.6 % e 94.9% respectivamente.

Codificação utilizada para as variáveis testadas:

- 1) ASA: **0** para ASA 2; **1** para ASA 3;
- 2) Álcool elevado: **0** para consumo ausente, ligeiro ou moderado (< 1L/ dia); **1** para consumo pesado de bebidas alcoólicas (> 1 L /dia);

- 3) Quimiorradioterapia: : **0** para não realizado; **1** para tratamento realizado antes da cirurgia;
- 4) Traqueotomia: **0** para não; **1** para traqueotomia de urgência realizada antes da operação programada;
- 5) Hemoglobina pré: **1** para hemoglobina pré operatória de 7.0 a 12.4 g/dl; **2** para hemoglobina de 12.5 a 16.6 g/dl;
- 6) Localização/ extensão cirúrgica: localização e acometimento do tumor primário: **0** para laringe; **1** para laringofaríngeo;
- 7) N: metástases cervicais: **0** para N0; **1** para N1; **2** para N2a; **3** para N2b; **4** para N2c; **5** para N3.
- 8) Diabetes mellitus: **0** para não; **1** para sim;
- 9) Albumina pré: albumina pré operatória: **1** para 20 a 37 g/L(baixa); **2** para 38 a 53 g/L (nl); **3** para 54 a 60 g/L (nl alto).

Através das coordenadas do modelo obtido, criaram-se 4 categorias através do *best fit* e obteve-se assim uma estratificação do risco para o desenvolvimento da fístula: (tabela 18)

1= Baixo risco : < 9.88;

2= Médio baixo: 9.881 a 12.25;

3= Médio alto: 12.251 a 17.1;

4= Alto risco: > 17.1.

Tabela 18: Estratificação do risco de desenvolvimento da fístula faringocutânea para o modelo

Fístula faringocutânea	Grupos de risco				Total
	<i>Baixo risco</i>	<i>Médio baixo risco</i>	<i>Médio alto risco</i>	<i>Alto risco</i>	
Não	17	16	22	4	59
Sim	2	4	8	13	27
Total	19	20	30	17	86

Com essas categorias obteve-se uma área sob a curva ROC de 0.76 (IC95% 0.64-0.87). (figura 3)

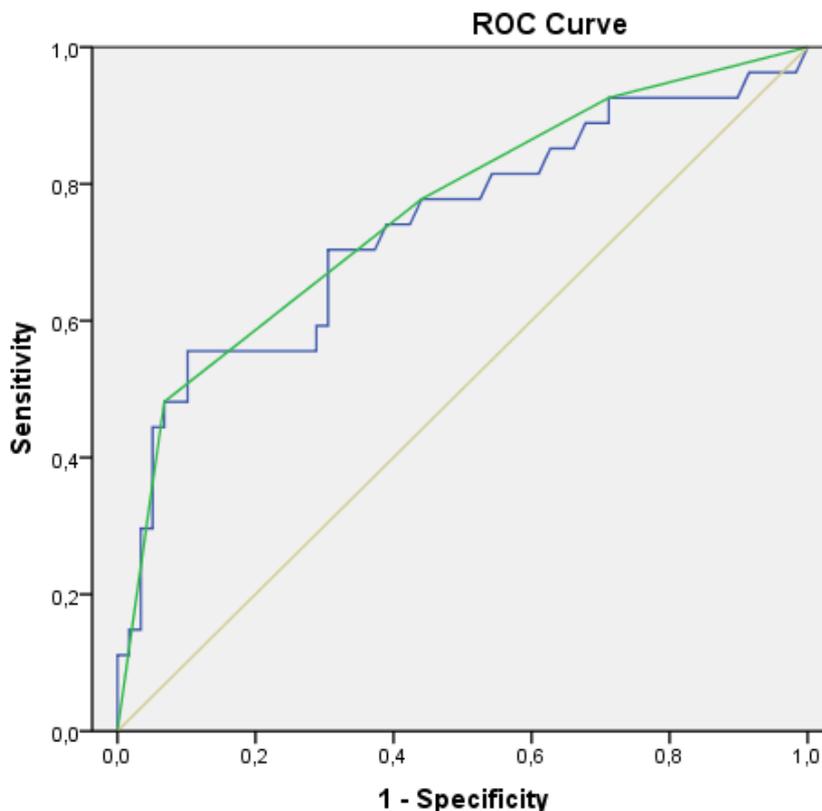


Figura 3: Curvas ROC do modelo original (Model1) e do modelo otimizado

Legenda: linha Bege: linha de referência da AUC 0.5
 linha Azul: score
 linha Verde: 4 categorias

Observou-se que quase metade (48%), ou seja, 13 dentre as 27 fístulas faringocutâneas desenvolvidas na amostra com 86 doentes ocorreram no grupo de alto risco (4). Entretanto, quando associamos o grupo de médio alto (3) e alto risco (4) a percentagem aumenta para 77% (21 fístulas). Ao associarmos os 3 grupos mais representativos (alto risco + médio alto + médio baixo risco) conseguimos englobar 92% das fístulas, ou seja, 25 dentre as 27 fístulas faringocutâneas observadas nesta amostra. Portanto, para o aumento do grau de risco, existe um aumento da percentagem de pessoas que desenvolvem fístula com *Chi square* para a associação e tendência com $p < 0.001$.

Notou-se uma grande especificidade para o grupo de alto risco (93%) com LR+ moderadamente alto (7.10) e VPP e VPN com valores elevados (76% e 79% respetivamente). (*tabela19*)

Com os 3 grupos de médio/baixo, médio/alto e alto risco obteve-se uma sensibilidade de 92%, LR- de 0.25 e VPN de 89%.

Em relação aos valores preditivos, observou-se um equilíbrio entre os valores preditivos positivos (76%) e negativos (79%) para o grupo de alto risco (4) e um aumento dos valores preditivos negativos

(84% e 89%) com diminuição dos valores preditivos positivos (44% e 37%) entre os grupos de médio alto/alto risco e médio baixo/médio alto e alto risco respetivamente.

Tabela 19: Estratificação do risco do ModelCat2 e medidas de precisão para os diferentes *cut offs*

<i>Cut off</i>	<i>Fístulas</i> <i>n(%)</i>	<i>Se %</i> <i>(95%CI)</i>	<i>Es %</i> <i>(95%CI)</i>	<i>LR+</i> <i>(95%CI)</i>	<i>LR-</i> <i>(95%CI)</i>	<i>VPP %</i> <i>(95%CI)</i>	<i>VPN%</i> <i>(95%CI)</i>
Alto Risco (4)	13 (48)	48 (29-67)	93 (86-99)	7.10 (2.5-19.7)	0.55 (0.38-0.80)	76 (56-96)	79 (70-89)
Médio alto (3) +Alto risco (4)	21(77)	77 (62-93)	55 (43-68)	1.76 (1.2-2.5)	0.39 (0.18-0.83)	44 (30-58)	84 (73-95)
Médio baixo (2) + Médio alto (3) +Alto risco (4)	25 (92)	92 (82-102)	28 (17-40)	1.30 (1.0-1.5)	0.25 (0.06-1.03)	37 (25-48)	89 (75-103)

Legenda: Se: sensibilidade; Es: especificidade; LR+: likelihood positivo; LR-: likelihood negativo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; 95%CI: intervalo de confiança a 95%

4. Discussão

As regras de decisão clínica (RDC) são instrumentos usados para aumentar a precisão no diagnóstico e prognóstico e sumarizar a probabilidade de determinado *outcome*. (Beattie & Nelson, 2006; Childs & Cleland, 2006; Laupacis, et al., 1997; Lijmer, et al., 1999; McGinn, et al., 2000; Sackett, et al., 1996; Stiell, 2000; Stiell & Bennett, 2007; Stiell & Wells, 1999) A fístula faringocutânea representa uma das maiores complicações pós operatórias de doentes laringectomizados e faringolaringectomizados. Não encontramos um modelo de predição desenvolvido para a determinação do risco deste *outcome* suficientemente válido, portanto pretendemos a derivação de um *score* para determinar adequadamente a probabilidade de desenvolvimento da fístula nos doentes operados.

Em nossa análise, a incidência do desenvolvimento da fístula faringocutânea foi de 28.1% o que situa-se entre os valores obtidos por alguns dos autores da revisão sistemática (Dirven, et al., 2009; Jeannon, et al., 2010; Parikh, et al., 1998; Tsou, et al., 2010; Wakisaka, et al., 2008; Weingrad & Spiro, 1983) e um pouco acima para uma prevalência média geral na literatura de 9 a 25%. (Makitie, et al., 2006) Para a maioria dos autores, o sexo mais representativo, assim como na nossa amostra, foi o masculino (97.1%) e a fístula desenvolveu-se ao redor do 10º a 15º dia pós-operatório, como demonstramos em 38% dos nossos casos. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Friedman, et al., 1999; Galli, et al., 2005; Grau, et al., 2003; Markou, et al., 2004; Papazoglou, et al., 1994; Pinar, et al., 2008; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Virtaniemi, et al., 2001) Confirmamos em nossa análise univariada que a QRT prévia e a

traqueotomia de urgência são fatores associados com a formação da fístula faringocutânea, conforme outros autores. (Dirven, et al., 2009; Klozar, et al., 2012; Wakisaka, et al., 2008) e (Dedivitis, et al., 2007; Gonzalez Aguilar, et al., 2001; Horgan & Dedo, 1979; Paydarfar & Birkmeyer, 2006)

Ao realizarmos a análise multivariada, tais variáveis mantêm-se como fatores independentes potencialmente significativos ao desenvolvimento da fístula, conforme concluíram outros autores. (Horgan & Dedo, 1979; Klozar, et al., 2012) A traqueotomia prévia a operação não foi considerada como fator de risco para fistulização por vários autores, contrariamente aos nossos achados. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Dequanter, et al., 2004; Ikiz, et al., 2000; Makitie, et al., 2006; Markou, et al., 2004; Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Soyly, et al., 1998)

Em nossa análise univariada, a Rt prévia à cirurgia não foi significativa para o desenvolvimento da fístula faringocutânea, conforme outros autores da revisão. (Cummings, et al., 1977; Dedivitis, et al., 2007; Ikiz, et al., 2000; Makitie, et al., 2006; Markou, et al., 2004; Morton, et al., 2007; Palomar-Asenjo, et al., 2008; Parikh, et al., 1998; Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saydam, et al., 2002; Soyly, et al., 1998; Weingrad & Spiro, 1983) Adicionalmente a sua inclusão no modelo final não acrescentou alterações significativas na precisão, portanto foi excluída. Acreditamos que o tamanho amostral possa modificar a sua significância num estudo futuro.

A classificação da ASA, contrariamente a outros autores, (Farwell, et al., 2002; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Schwartz, et al., 2004) foi significativa como fator de risco para o desenvolvimento da fístula em nossa análise univariada e multivariada, o que demonstra que a presença de comorbidades pré operatórias e o estado funcional do doente apresentam grande importância no desenvolvimento das complicações intra e pós cirúrgicas. Poucos autores colocaram a classificação do ASA em suas análises, porém a sua relevância foi demonstrada em nossa amostra, ao refletir o papel fundamental do controle das comorbidades do doente oncológico no pré operatório. Paradoxalmente, quando avaliamos cada comorbidade separadamente para o desenvolvimento da fístula faringocutânea em nossa amostra, não conseguimos demonstrar estatisticamente a significância da DM, da DPOC, da hepatopatia e da cardiopatia como fatores de risco isolados na análise univariada e multivariada, conforme outros autores, talvez explicado pelo nosso tamanho amostral. (Parikh, et al., 1998; Wakisaka, et al., 2008) Outros autores obtiveram uma relação significativa entre a fistulização e as comorbidades. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Galli, et al., 2005; Pinar, et al., 2008; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Schwartz, et al., 2004; Tsou, et al., 2010)

Observamos que na análise multivariada, a hipo albuminemia pré operatória (< 3.7 g/L) foi fator independente para o desenvolvimento da fístula faringocutânea, apesar dos 85 *missings*, conforme outros autores concluíram. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Pinar, et al., 2008; Schwartz, et al., 2004; Tsou, et al., 2010) Entretanto, outros autores (Morton, et al., 2007; Wakisaka, et al., 2008) não demonstraram a significância da albumina baixa na fistulização, tanto na análise uni como na análise multivariada.

Analizamos outras variáveis de forma a avaliar o seu papel na fistulização. A sutura mecânica foi defendida por alguns autores como fator protetor. (Bedrin, et al., 2005) defendeu que a sutura mecânica não aumentou a taxa de fistulização em sua série de doentes e (Goncalves, et al., 2009) demonstrou uma taxa maior de desenvolvimento de fístula faringocutânea com a sutura manual e a diferença foi estatisticamente significativa, conforme obtivemos em nosso estudo.

Nossa análise demonstrou, conforme outros autores (Grau, et al., 2003; Klozar, et al., 2012; Soyly, et al., 1998) que o estadio avançado (IVa e IVb) pode apresentar uma maior incidência de fistulização, embora tal relação não tenha sido estatisticamente significativa em nossa análise, assim como para a maioria dos estudos. (Boscolo-Rizzo, et al., 2008; Cavalot, et al., 2000; Dedivitis, et al., 2007; Galli, et al., 2005; Ikiz, et al., 2000; Jeannon, et al., 2010; Markou, et al., 2004; Papazoglou, et al., 1994; Parikh, et al., 1998; Pinar, et al., 2008; Qureshi, et al., 2005; Redaelli de Zinis, et al., 1999; Saki, et al., 2008; Saydam, et al., 2002; Tsou, et al., 2010;

Virtaniemi, et al., 2001; Wakisaka, et al., 2008) Da mesma maneira, a experiência do cirurgião e a necessidade da transfusão sanguínea intraoperatória não foram estatisticamente significativas para o desenvolvimento da fístula faringocutânea conforme outros autores demonstraram. (Qureshi, et al., 2005; Saki, et al., 2008)

Após a revisão sistemática, não encontramos um modelo preditivo previamente desenvolvido com aplicação para o nosso objetivo ou com validade diagnóstica suficiente para a estratificação do risco de formação da fístula faringocutânea na população pós faringolaringectomia e laringectomia total. Concluímos que a falta de consenso entre os principais determinantes para a fistulização poderia ser um dos principais motivos.

A derivação do modelo de predição realizada nesta tese seguiu a metodologia determinada por diversos autores: (Altman, et al., 2001; Beattie & Nelson, 2006; Bossuyt, et al., 2003; Childs & Cleland, 2006; Cook, 2008; Laupacis, et al., 1997; Lijmer, et al., 1999; McGinn, et al., 2000; Monteiro-Soares & Dinis-Ribeiro, 2010; Reilly & Evans, 2006; Stiell, 2000; Stiell & Bennett, 2007; Stiell & Wells, 1999; Vandenbroucke, et al., 2007; Wasson, et al., 1985)

- 1) Definição clara de um *outcome* de interesse: definimos a **fístula faringocutânea**;
- 2) Determinação dos possíveis fatores preditivos - variáveis de interesse - através da análise estatística: realizamos inicialmente uma revisão sistemática para a determinação das variáveis mais importantes para o *outcome*. Entretanto, realizamos a coleta dos fatores de forma retrospectiva através da consulta de processos clínicos, mas as variáveis foram sempre registradas no processo e confirmadas por dois observadores diferentes e de forma cega para o *outcome* de interesse (um especialista e um interno da especialidade). Incluímos 9 variáveis para uma amostra de 171 doentes de forma a manter o equilíbrio mínimo desejado de 10 a 15 sujeitos para a identificação de um fator preditivo. Todas as variáveis, exceto a albumina pré operatória com 85 *missings* e o *status* nutricional, foram adequadamente descritas para a amostra. Aplicamos a **análise uni e multivariada**;
- 3) Descrição e seleção dos sujeitos: fizemos a **inclusão consecutiva de doentes operados por cancro de laringe e hipofaringe**;
- 4) Descrição qualitativa do local do estudo: realizamos o estudo em uma **instituição hospitalar terciária altamente especializada determinada para o ensino de profissionais de saúde**;
- 5) Tamanho da amostra: consideramos **171 doentes**, uma amostra consecutiva de todos os doentes no período de estudo;
- 6) Estabelecer a presença ou ausência da condição de interesse, de acordo com o teste de referência - *Gold-standard* -, realizada por um segundo examinador de forma cega para os resultados anteriores: a **avaliação clínica foi realizada por 2 examinadores independentes para definir a presença ou ausência da fístula**;
- 7) Descrever e justificar o método usado para derivar a RDC: utilizamos a **regressão logística multivariada de forma a identificar os fatores independentes relacionados com o *outcome***;
- 8) Descrever os resultados: fizemos a **tabela 2x2, os cálculos da sensibilidade, de especificidade, os valores preditivos positivos e negativos, os *Likelihood ratios* e a curva ROC com IC95%**.

Devemos ressaltar que o modelo derivado apresenta algumas limitações. A coleta de variáveis foi realizada de forma retrospectiva e por isso não foi tão completa e precisa como seria com a forma

prospetiva. Citamos como exemplos a ausência da albumina pré operatória nos registos de 85 doentes e a insuficiência dos registos observados em caracterizar o estado nutricional do doente previamente à cirurgia.

Independentemente dos fatores limitantes, acabamos por desenvolver um modelo de fácil aplicação com valores robustos para sensibilidade e especificidade após a estratificação do risco e cálculo da área sob a curva ROC de 0.76 (0.64-0.87 IC95%). Acreditamos que talvez o modelo poderia ser melhorado caso o tamanho amostral fosse mais alargado.

Obtivemos uma boa especificidade para o grupo de alto risco com LR+ moderadamente alto e VPP e VPN com valores relativamente elevados, o que demonstra a capacidade de determinar com grande certeza quais os doentes dentre aqueles de alto risco não tem probabilidade de desenvolvimento da fístula. Com os 3 grupos de médio/baixo, médio/alto e alto risco obtivemos uma alta sensibilidade, LR- baixo e VPN com valor moderadamente alto. Portanto, existe grande certeza na determinação dos grupos de indivíduos que vão desenvolver a fístula.

Ainda assim, ao realizarmos comparativamente os cálculos de medidas de validade diagnóstica para a escala ASA, obtivemos valores semelhantes com o nosso modelo desenvolvido, exceto para o grupo de alto risco (4) onde os nossos valores para especificidade, LR+ e VPP são mais elevados de forma estatisticamente significativa. Portanto, o modelo desenvolvido nesta tese apresenta-se mais otimizado e com melhor aplicabilidade.

Resumidamente, detetamos para o grupo de alto risco uma alta especificidade e capacidade na determinação dentre os doentes de mais alto risco aqueles que não deverão desenvolver a fístula faringocutânea. Por outro lado, o modelo identifica com alta sensibilidade entre os grupos de médio/baixo + médio/alto + alto risco os sujeitos que vão desenvolver a fístula. Num contexto hospitalar, isso permite a distribuição dos recursos económicos e pessoais principalmente direcionados aos doentes com maior probabilidade para a ocorrência da complicação pós operatória e permite aos profissionais de saúde atuar de maneira mais intensa e precocemente tanto no pré operatório como no pós-operatório imediato no grupo identificado para tentar evitar a ocorrência da fístula e prevenir as suas terríveis consequências.

O desenvolvimento desta RDC para fístula faringocutânea pretende a identificação precoce dos doentes mais suscetíveis para a sua ocorrência, por ser esta uma complicação de alta prevalência e para minimizar o tempo de tratamento e consequentemente os altos custos para o sistema de saúde. O uso da regra apresenta potencial para estimular algumas mudanças dos cuidados de saúde primários dos doentes, por exemplo, no sentido da prevenção da patologia ao modificar os hábitos alcoólicos dos indivíduos, estimular o controlo das comorbilidades apresentadas ainda a níveis primários de saúde, proporcionar o diagnóstico mais precoce da doença oncológica e dessa maneira propiciar tratamentos menos agressivos para estadios menos avançados. O modelo pretende ainda alertar os clínicos para um controlo mais rigoroso das condições pré operatórias dos doentes de forma a evitar ao máximo a ocorrência da fístula faringocutânea, entre outras complicações.

Sabemos que a regra de decisão clínica desenvolvida nesta tese apresenta-se como uma proposta para uma validação e otimização posterior que demonstre resultados mais consistentes, que seja reprodutível entre todos os usuários e que tenha validade externa antes de ser aplicado. Pretendemos num próximo estudo alargar a nossa pesquisa de forma a realizá-la prospetivamente com amostras maiores e promover a sua completa validação idealmente multicêntrica.

Conclusões e recomendações

Realizamos uma revisão sistemática sensível para a identificação de fatores preditivos ao desenvolvimento da fístula faringocutânea em doentes que sofreram laringectomia total ou faringolaringectomia com ou sem dissecação cervical, como tratamento primário ou de resgate. Apesar da falta de consenso entre os autores, determinamos os fatores de risco mais significativos e com maior evidência do seu papel para a fistulização.

Igualmente não encontramos um modelo preditivo desenvolvido para a identificação dos doentes com maior risco ao desenvolvimento da fístula faringocutânea pós operatória na literatura para aplicação em nossa população. Observamos a carência de evidência científica para a demonstração do papel de outros fatores e também a necessidade da realização de estudos mais amplos e com metodologia correta sobre o tema.

Ressaltamos a inexistência de publicação realizada sobre o tema para o Instituto Português de Oncologia do Porto (IPOPFG-EPE). Portanto, optamos pela derivação de uma regra de decisão clínica desenvolvida com base na população de doentes do IPOPFG do Porto para os fatores preditivos relacionados ao desenvolvimento da fístula faringocutânea.

Utilizamos a derivação de uma regra de decisão clínica através da regressão logística para o desenvolvimento de um instrumento de auxílio aos clínicos na predição do *outcome*, isto é, a fístula. Dessa forma, pretendemos aumentar a precisão do diagnóstico e prognóstico ao sumarizar num índice numérico a probabilidade de determinado *outcome*.

Obtivemos, portanto, os fatores preditivos para a fistulização através do modelo de predição: a classificação na escala ASA, o consumo de álcool, a realização de QRT previamente a cirurgia, a necessidade de traqueotomia de urgência pré cirúrgica, a dosagem da hemoglobina e albumina pré operatórias, a localização e extensão do tumor primário, a presença de metástases cervicais, a presença de DM.

Nesta tese, desenvolvemos um modelo preditivo com potencial para a identificação da população de risco para o *outcome*. Em um trabalho futuro, pretendemos a realização de um estudo prospetivo, amplo, com mais variáveis e com uma amostra maior de doentes a fim de comprovar e validar o modelo criado. Desejamos ainda avaliar a sua aplicabilidade prática entre os profissionais de saúde e consequentemente realizar uma análise de impacto económico da sua implementação dentre os serviços de saúde em Portugal.

Referências bibliográficas

AJCC Cancer Staging Manual – American Joint Committee on Cancer – 2010 - 7th edition

Assis, L.A.P., Negri, S.L.C., Oliveira, E.L., Filho, L.F., Pires, E.S.B. (2004). Fístula faringocutânea após laringectomia total: experiência do Hospital Mário Penna. *Rev Bras Cirurgia Cabeça e Pescoço*, 33(2), 77-81.

Altman, D. G., Schulz, K. F., Moher, D., Egger, M., Davidoff, F., Elbourne, D., et al. (2001). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*, 134(8), 663-694.

Beattie, P., & Nelson, R. (2006). Clinical prediction rules: what are they and what do they tell us? *Aust J Physiother*, 52(3), 157-163.

Bedrin, L., Ginsburg, G., Horowitz, Z., & Talmi, Y. P. (2005). 25-year experience of using a linear stapler in laryngectomy. *Head Neck*, 27(12), 1073-1079.

Blackmore, C. C. (2005). Clinical prediction rules in trauma imaging: who, how, and why? *Radiology*, 235(2), 371-374.

Boscolo-Rizzo, P., De Cillis, G., Marchiori, C., Carpena, S., & Da Mosto, M. C. (2008). Multivariate analysis of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 265(8), 929-936.

Bossuyt, P. M., Reitsma, J. B., Bruns, D. E., Gatsonis, C. A., Glasziou, P. P., Irwig, L. M., et al. (2003). The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. *Croat Med J*, 44(5), 639-650.

Calli, C., Pinar, E., & Oncel, S. (2011). Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: Less common with mechanical stapler closure. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 120(5), 339-344.

Cavalot, A. L., Gervasio, C. F., Nazionale, G., Albera, R., Bussi, M., Staffieri, A., et al. (2000). Pharyngocutaneous fistula as a complication of total laryngectomy: review of the literature and analysis of case records. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 123(5), 587-592.

Childs, J. D., & Cleland, J. A. (2006). Development and application of clinical prediction rules to improve decision making in physical therapist practice. *Phys Ther*, 86(1), 122-131.

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Ed. Julian PT Higgins and Sally Green, 2008.

Cook, C. E. (2008). Potential pitfalls of clinical prediction rules. *J Man Manip Ther*, 16(2), 69-71.

Cummings, C. W., Johnson, J., Chung, C. K., & Sagerman, R. (1977). Complications of laryngectomy and neck dissection following planned preoperative radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 86(6 Pt 1), 745-750.

Dedivitis, R. A., Ribeiro, K. C., Castro, M. A., & Nascimento, P. C. (2007). Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 27(1), 2-5.

Dequanter, D., Lothaire, P., Comblain, M., Philippart, J., De Wan, J., Deraemacker, R., et al. (2004). [Pharyngolaryngectomy for advanced and recurrent cancer: prognostic factors and complications]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*, 125(2), 93-101.

Dirven, R., Swinson, B. D., Gao, K., & Clark, J. R. (2009). The assessment of pharyngocutaneous fistula rate in patients treated primarily with definitive radiotherapy followed by salvage surgery of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*, 119(9), 1691-1695.

Esteban, F., Delgado-Rodriguez, M., Mochon, A., Solano, J., Soldado, L., & Solanellas, J. (2006). [Study of in-patient hospital stay following total laryngectomy: multivariable retrospective analysis of a 442 total laryngectomies]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 57(4), 176-182.

Farwell, D. G., Reilly, D. F., Weymuller, E. A., Jr., Greenberg, D. L., Staiger, T. O., & Futran, N. A. (2002). Predictors of perioperative complications in head and neck patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128(5), 505-511.

Friedman, M., Venkatesan, T. K., Yakovlev, A., Lim, J. W., Tanyeri, H. M., & Caldarelli, D. D. (1999). Early detection and treatment of postoperative pharyngocutaneous fistula. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 121(4), 378-380.

Galli, J., De Corso, E., Volante, M., Almadori, G., & Paludetti, G. (2005). Postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: incidence, predisposing factors, and therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 133(5), 689-694.

Goncalves, A. J., de Souza, J. A., Jr., Menezes, M. B., Kavabata, N. K., Suehara, A. B., & Lehn, C. N. (2009). Pharyngocutaneous fistulae following total laryngectomy comparison between manual and mechanical sutures. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266(11), 1793-1798.

Gonzalez Aguilar, O., Pardo, H. A., Vannelli, A., Simkin, D. O., Rossi, A., Rubino, A., et al. (2001). Total laryngectomy: pre- and intrasurgical variables of infection risk. *Int Surg*, 86(1), 42-48.

Grau, C., Johansen, L. V., Hansen, H. S., Andersen, E., Godballe, C., Andersen, L. J., et al. (2003). Salvage laryngectomy and pharyngocutaneous fistulae after primary radiotherapy for head and neck cancer: a national survey from DAHANCA. *Head Neck*, 25(9), 711-716.

Hier, M., Black, M. J., & Lafond, G. (1993). Pharyngo-cutaneous fistulas after total laryngectomy: incidence, etiology and outcome analysis. *J Otolaryngol*, 22(3), 164-166.

Horgan, E. C., & Dedo, H. H. (1979). Prevention of major and minor fistulae after laryngectomy. *Laryngoscope*, 89(2 Pt 1), 250-260.

Ikiz, A. O., Uca, M., Guneri, E. A., Erdag, T. K., & Sutay, S. (2000). Pharyngocutaneous fistula and total laryngectomy: possible predisposing factors, with emphasis on pharyngeal myotomy. *J Laryngol Otol*, 114(10), 768-771.

Jeannon, J. P., Orabi, A., Manganaris, A., & Simo, R. (2010). Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus Infection as a causative agent of fistula formation following total laryngectomy for advanced head & neck cancer. *Head Neck Oncol*, 2, 14.

Klozar, J., Cada, Z., & Koslabova, E. (2012). Complications of total laryngectomy in the era of chemoradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 269(1), 289-293.

Lancaster, J., Jones, B. F., Ghosh, S. K., Tandon, S., Kinshuck, A., Goodyear, P., et al. (2011). Is POSSUM predictive of morbidity and mortality in laryngectomy patients? *Auris Nasus Larynx*, 38(3), 381-386.

Laupacis, A., Sekar, N., & Stiell, I. G. (1997). Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA*, 277(6), 488-494.

Lijmer, J. G., Mol, B. W., Heisterkamp, S., Bossel, G. J., Prins, M. H., van der Meulen, J. H., et al. (1999). Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA*, 282(11), 1061-1066.

Makitie, A. A., Irish, J., & Gullane, P. J. (2003). Pharyngocutaneous fistula. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 11(2), 78-84.

Makitie, A. A., Niemensivu, R., Hero, M., Keski-Santti, H., Back, L., Kajanti, M., et al. (2006). Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: a single institution's 10-year experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 263(12), 1127-1130.

Markou, K. D., Vlachtsis, K. C., Nikolaou, A. C., Petridis, D. G., Kouloulas, A. I., & Daniilidis, I. C. (2004). Incidence and predisposing factors of pharyngocutaneous fistula formation after total laryngectomy. Is there a relationship with tumor recurrence? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 261(2), 61-67.

McGinn, T. G., Guyatt, G. H., Wyer, P. C., Naylor, C. D., Stiell, I. G., & Richardson, W. S. (2000). Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, 284(1), 79-84.

Monteiro-Soares, M., & Dinis-Ribeiro, M. (2010). External validation and optimisation of a model for predicting foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetologia*, 53(7), 1525-1533.

Morton, R. P., Mehanna, H., Hall, F. T., & McIvor, N. P. (2007). Prediction of pharyngocutaneous fistulas after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 136(4 Suppl), S46-49.

Palomar-Asenjo, V., Sarroca Capell, E., Tobias Gomez, S., Perez Hernandez, I., & Palomar-Garcia, V. (2008). [Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy. A case-control study of risk factors implicated in its onset]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 59(10), 480-484.

Papazoglou, G., Doundoulakis, G., Terzakis, G., & Dokianakis, G. (1994). Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: incidence, cause, and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 103(10), 801-805.

Parikh, S. R., Irish, J. C., Curran, A. J., Gullane, P. J., Brown, D. H., & Rotstein, L. E. (1998). Pharyngocutaneous fistulae in laryngectomy patients: the Toronto Hospital experience. *J Otolaryngol*, 27(3), 136-140.

Paydarfar, J. A., & Birkmeyer, N. J. (2006). Complications in head and neck surgery: a meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132(1), 67-72.

Pinar, E., Oncel, S., Calli, C., Guclu, E., & Tatar, B. (2008). Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: emphasis on lymph node metastases as a new predisposing factor. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 37(3), 312-318.

Qureshi, S. S., Chaturvedi, P., Pai, P. S., Chaukar, D. A., Deshpande, M. S., Pathak, K. A., et al. (2005). A prospective study of pharyngocutaneous fistulas following total laryngectomy. *J Cancer Res Ther*, 1(1), 51-56.

Redaelli de Zinis, L. O., Ferrari, L., Tomenzoli, D., Premoli, G., Parrinello, G., & Nicolai, P. (1999). Postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: incidence, predisposing factors, and therapy. *Head Neck*, 21(2), 131-138.

Reilly, B. M., & Evans, A. T. (2006). Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med*, 144(3), 201-209.

Reynolds, T. (2001). Disease prediction models aim to guide medical decision making. *Ann Intern Med*, 135(8 Pt 1), 637-640.

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 312(7023), 71-72.

Saki, N., Nikakhlagh, S., & Kazemi, M. (2008). Pharyngocutaneous fistula after laryngectomy: incidence, predisposing factors, and outcome. *Arch Iran Med*, 11(3), 314-317.

Saydam, L., Kalcioğlu, T., & Kizilay, A. (2002). Early oral feeding following total laryngectomy. *Am J Otolaryngol*, 23(5), 277-281.

Schwartz, S. R., Yueh, B., Maynard, C., Daley, J., Henderson, W., & Khuri, S. F. (2004). Predictors of wound complications after laryngectomy: A study of over 2000 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 131(1), 61-68.

Soylu, L., Kiroglu, M., Aydogan, B., Cetik, F., Kiroglu, F., Akcali, C., et al. (1998). Pharyngocutaneous fistula following laryngectomy. *Head Neck*, 20(1), 22-25.

Stiell, I. G. (2000). Clinical decision rules in the emergency department. *CMAJ*, 163(11), 1465-1466.

Stiell, I. G., & Bennett, C. (2007). Implementation of clinical decision rules in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 14(11), 955-959.

Stiell, I. G., & Wells, G. A. (1999). Methodologic standards for the development of clinical decision rules in emergency medicine. *Ann Emerg Med*, 33(4), 437-447.

Tsou, Y. A., Hua, C. H., Lin, M. H., Tseng, H. C., Tsai, M. H., & Shaha, A. (2010). Comparison of pharyngocutaneous fistula between patients followed by primary laryngopharyngectomy and salvage laryngopharyngectomy for advanced hypopharyngeal cancer. *Head Neck*, 32(11), 1494-1500.

Vandenbroucke, J. P., von Elm, E., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Mulrow, C. D., Pocock, S. J., et al. (2007). Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*, 147(8), W163-194.

Virtaniemi, J. A., Kumpulainen, E. J., Hirvikoski, P. P., Johansson, R. T., & Kosma, V. M. (2001). The incidence and etiology of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulae. *Head Neck*, 23(1), 29-33.

Wakisaka, N., Muro, S., Kondo, S., Furukawa, M., & Yoshizaki, T. (2008). Post-operative pharyngocutaneous fistula after laryngectomy. *Auris Nasus Larynx*, 35(2), 203-208.

Wasson, J. H., Sox, H. C., Neff, R. K., & Goldman, L. (1985). Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med*, 313(13), 793-799.

Weingrad, D. N., & Spiro, R. H. (1983). Complications after laryngectomy. *Am J Surg*, 146(4), 517-520.

ANEXO 1.

1. **Número do processo IPO**
2. **Sexo**
3. **Idade**
4. **Antecedentes oncológicos**
5. **Consumo de álcool:** ex-consumidores, ausente, ligeiro, moderado e pesado.
6. **Consumo de tabaco:** ex-consumidores, ausente, ligeiro <10cig/d; moderado 10 a 20cig/d; pesado > 20cig/d.
7. **Doença sistêmica:** DM, DPOC, hepatopatia, cardiopatia, imunossupressão, nefropatia, associações.
8. **Local/ extensão tumoral:** laringe, faringo-laríngeo.
9. **Recidiva tumoral:** sim ou não
10. **Cirurgia realizada:** laringectomia total, faringolaringectomia.
11. **Data da cirurgia**
12. **Dissecção cervical:** radical ou não, uni ou bilateral.
13. **Hemi/Tiroidectomia:** sim ou não
14. **PTE:** com ou sem a colocação de prótese fonatória.
15. **Status das margens cirúrgicas:** mm
16. **TMN:** AJCC
17. **Estadio:** NCCN versão 2.2011
18. **Tipo e grau histológicos**
19. **Traqueotomia prévia:** sim ou não
20. **Tratamentos prévios:** Rt, QRT
21. **Dose total de Radioterapia.** Gy
22. **Hemoglobina pré/ pós:** g/dl
23. **Albumina pré/ pós:** g/L
24. **Linfócitos pré/pós:** valor total ($\times 10^9/L$)
25. **Proteínas totais:** g/L
26. **Retalho cirúrgico:** sim ou não.
27. **Tipo e material de sutura faríngea:** manual x mecânica, vicryl, T.
28. **Utilização de drenos cervicais:** uni ou bilaterais.
29. **SNG:** duração em dias
30. **Extubação/reintubação:** SNG
31. **Alimentação oral:** início (dias)
32. **Uso de ATB pós-operatório/intraoperatório:** sim ou não
33. **Inibidor bomba prótons:** sim ou não
34. **Internamento:** duração total
35. **Infeção da ferida:** sim ou não
36. **Hematoma:** presente ou ausente
37. **Fístula quilosa:** presente ou ausente
38. **Febre:** ausente ou presente
39. **Hemorragia:** sim ou não
40. **Outras complicações**
41. **MRSA + na ferida operatória**

42. **Outra bactéria identificada**
43. **Duração total da cirurgia:** horas
44. **Perda de sangue durante a cirurgia:** mL
45. **Experiência do cirurgião:** <10 e > 10 anos.
46. **Transfusão sanguínea:** unidades de concentrado de eritrócitos
47. **ASA:** 1 a 5
48. **Estado mórbido atual:** morto ou vivo