

Fatores preditores de fistulização após laringectomia: revisão de 10 anos

Artigo Original

Autores

Pedro Marques Gomes

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Diogo Cunha Cabral

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Nuno Oliveira

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Delfim Duarte

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Paula Azevedo

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Correspondência:

Pedro Marques Gomes
pedrommarquesgomes@hotmail.com

Artigo recebido a 6 de Março de 2025.
Aceite para publicação a 20 de Junho de 2025.

Resumo

Introdução: A laringectomia (LT) é um procedimento cirúrgico utilizado no tratamento do carcinoma avançado da laringe. Apesar de eficaz, está associada a diversas complicações pós-operatórias, sendo a fístula faringocutânea (FFC) uma das mais relevantes. A incidência desta complicação varia entre 8,7% e 27%, dependendo de fatores como técnicas cirúrgicas e características dos pacientes. O desenvolvimento de FFC pode prolongar o internamento hospitalar, aumentar os custos de tratamento e comprometer a recuperação do doente.

Objetivos: O estudo teve como objetivo identificar os fatores preditores associados ao desenvolvimento de FFC em doentes submetidos a LT e faringolaringectomia, contribuindo para a implementação de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes.

Material e Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo e analítico, baseado nos dados de doentes submetidos a LT e faringolaringectomia entre 2013 e 2023 num único hospital. Foram analisados fatores pré, peri e pós-operatórios, incluindo idade, tabagismo, consumo de álcool, estado nutricional, técnica cirúrgica e parâmetros laboratoriais pós-operatórios. A análise estatística incluiu testes univariados e regressão logística binária para determinar fatores de risco independentes.

Resultados: A amostra incluiu 66 doentes, com idade média de 62,14 anos. A incidência de FFC foi significativamente associada ao envolvimento tumoral da faringe (OR = 23,1; $p = 0,010$). Na análise univariada, níveis reduzidos de albuminemia ($p = 0,012$), proteinemia total ($p = 0,045$) e hemoglobinemias ($p = 0,023$) também apresentaram associação com FFC, mas não se mantiveram significativos na regressão logística. Outros fatores, como tabagismo, alcoolismo, antecedentes de tratamento oncológico e técnica de encerramento, não demonstraram relevância estatística.

Conclusões: O envolvimento tumoral da faringe foi identificado como o principal fator de risco independente para o desenvolvimento de FFC. Fatores nutricionais e hematológicos demonstraram associação na análise univariada, mas o seu impacto parece secundário. A otimização pré-operatória do estado nutricional

e a escolha da técnica cirúrgica mais adequada podem reduzir complicações e melhorar os desfechos clínicos dos doentes.

Palavras-chave: Carcinoma da laringe, Laringectomia total, Fístula faringocutânea, Complicações pós-operatórias, Fatores preditores.

Introdução

A laringectomia total (LT) é uma intervenção cirúrgica utilizada no tratamento de carcinomas avançados da laringe. Embora eficaz no controlo local da doença, esta cirurgia está associada a várias complicações pós-operatórias que podem afetar significativamente a recuperação dos doentes. Entre estas complicações, a fístula faringocutânea (FFC) destaca-se como uma das mais comuns e clinicamente relevantes¹. Estudos internacionais indicam que a incidência de FFC após LT total varia entre 8,7% e 27%, dependendo de fatores como as técnicas cirúrgicas utilizadas e as características individuais dos pacientes². Uma revisão sistemática identificou múltiplos fatores de risco associados ao desenvolvimento desta complicação, incluindo radioterapia pré-operatória, traqueostomia prévia, desnutrição e presença de comorbilidades³. A ocorrência de FFC está associada a um aumento

significativo no tempo de internamento hospitalar e nos custos de tratamento, além de elevar o risco de infeções e retardar a reabilitação do doente⁴. Estas complicações podem comprometer a qualidade de vida e o prognóstico dos indivíduos submetidos a LT⁵. Perante este cenário, torna-se essencial identificar os fatores preditores para o desenvolvimento de FFC, com o objetivo de implementar estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes.

Objetivos

Analisar a relação entre variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais e a ocorrência de FFC em doentes submetidos a LT e faringolaringectomia, contribuindo para a otimização da abordagem perioperatória e redução das complicações associadas.

Materiais e Métodos

Estudo retrospectivo, analítico e unicêntrico baseado nos dados disponíveis de um único hospital. Todos os doentes que foram submetidos a LT ou faringolaringectomia entre janeiro de 2013 e dezembro de 2023 foram incluídos. A ausência de dados sobre

Tabela 1
Factores de risco para FFC

Pré-operatórios

Relacionados com o doente

Idade

Tabagismo

Alcoolismo

IMC

Relacionados com o tumor

Antecedentes de QT/RT/QTRT

Estadiamento TNM

Traqueostomia

Cirurgia primária ou resgate

Peri-operatórios

Margens operatórias

Envolvimento tumoral da faringe

Tipo de encerramento

Pós-operatórios

Albuminemia

Proteinemia total

Hemoglobinemia

QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

a presença ou ausência de FFC foi o único fator de exclusão. Os factores de risco foram classificados como pré, peri ou pós-operatórios (Tabela 1). Os factores de risco pré-operatórios foram relacionados com o doente e com o tumor. Os factores relacionados com o doente incluíram idade, hábitos tabágicos (< ou ≥ 10 unidades maço ano (UMA)), consumo alcoólico (< 60 g/dia ou ≥ 60 g/dia) e o índice de massa corporal (IMC). Os factores relacionados com o tumor incluíram antecedentes de radioterapia, quimioterapia ou radioquimioterapia, estadio do tumor (de acordo com a classificação TNM), presença de traqueostomia pré-operatória e se a cirurgia foi o tratamento primário ou de resgate. Os fatores de risco peri-operatórios incluíram: avaliação das margens operatórias (margens livres - R0, invasões microscópicas ou menores que 3mm - R1 ou macroscopicamente invadidas - R2), envolvimento tumoral da faringe e tipo de encerramento efetuado (sutura da faringe por pontos separados ou automática com agrafos). Os factores de risco pós-operatórios incluíram a albuminemia, proteinemia total e hemoglobinemia, avaliadas na primeira semana de pós-operatório. A análise estatística

foi realizada com recurso ao programa SPSS®, versão 29. Inicialmente, foi realizada uma estatística descritiva para descrever as características da amostra, incluindo a média, o desvio padrão e as proporções das variáveis avaliadas. Em seguida, foi realizada uma análise univariada para identificar associações entre as variáveis. Para as variáveis categóricas, utilizou-se o teste do Qui-quadrado ou o Exato de Fisher. Para variáveis contínuas, aplicou-se o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, dependendo da distribuição dos dados. Para a análise multivariada, recorreu-se à regressão logística binária, com o objetivo de identificar os fatores independentes associados à ocorrência de FFC. Os resultados foram apresentados em odds ratio (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Por fim, utilizou-se o valor de p < 0,05 como critério de significância estatística para avaliar a relevância das associações encontradas.

Resultados

Obteve-se uma amostra final de 66 doentes submetidos a cirurgia entre 2013 e 2023. A média de idade dos doentes foi de 62,14 anos (± 9,48), e o IMC médio foi de 24,59 kg/m² (±

Tabela 2
Caraterísticas clínicas e demográficas

Variáveis contínuas	
Idade	
Média +/- desvio padrão	62,14 ± 9,48
Mínimo	43
Máximo	88
IMC	
Média +/- desvio padrão	24,59 ± 4,21
Mínimo	16,50
Máximo	35,00
Albuminemia pós-operatória	
Média +/- desvio padrão	3,34 ± 0,55
Mínimo	2,20
Máximo	4,70
Proteinemia total pós-operatória	
Média +/- desvio padrão	5,73 ± 0,81
Mínimo	3,40
Máximo	7,40
Hemoglobinemia pós-operatória	
Média +/- desvio padrão	10,82 ± 1,43
Mínimo	7,20
Máximo	14,00

Tabela 3
Caraterísticas clínicas e demográficas

Variáveis categóricas	N (%)
Tabagismo	
< 10 UMA	4 (6,9)
≥ 10 UMA	62 (93,1)
Alcoolismo	
< 60 g/dia	32 (48,5)
≥ 60 g/dia	34 (51,5)
Antecedentes de QT/RT/QTRT	3 (4,5)
Estadiamento pTNM	
T	
T2	10 (15,2)
T3	33 (50,0)
T4a	23 (34,8)
N	
N0	35 (53,0)
N1	9 (13,6)
N2	15 (22,8)
N3	7 (10,6)
M	
M0	66 (100)
Estadiamento	
II	5 (7,6)
III	25 (37,9)
IV	36 (54,5)
Traqueostomia	29 (43,9)
Cirurgia primária ou resgate	
Primária	57 (86,4)
Resgate	9 (13,6)
Margens operatórias	
R0	53 (80,3)
R1/R2	13 (19,7)
Envolvimento da faringe	14 (21,2)
Tipo de cirurgia	
Laringectomia total	52 (78,8)
Faringolaringectomia total	14 (21,2)
Tipo de encerramento	
Manual	15 (22,7)
Máquina	50 (75,8)

4,21). Em relação aos parâmetros laboratoriais pós-operatórios, os valores médios foram 3,34 g/dL para a albuminemia, 5,73 g/dL para a proteinemia total e 10,82 g/dL para a hemoglobinemia. Entre os fatores pré-operatórios, 93,1% dos pacientes apresentavam histórico de tabagismo significativo (≥ 10 UMA) e 51,5% consumo elevado de álcool (≥ 60 g/dia). Além disso, 43,9% tinham traqueostomia

prévia e em 13,6% foi efetuada uma cirurgia de resgate. Nos fatores perioperatórios, a maioria dos pacientes apresentou margens cirúrgicas livres (R0, 80,3%). Relativamente ao envolvimento da faringe, em 21,2% dos doentes o tumor invadia a oro/hipofaringe. O encerramento da faringe foi realizado manualmente em 22,7% dos casos e automático em 75,8%.

Tabela 4
Fatores associados a FFC após análise univariada

Variável	FFC (%)	p
Gênero (m/f)	27,7 versus 0,0	,727
Abuso tabaco (< 10 UMA vs ≥ 10 UMA)	50,0 versus 25,8	,298
Abuso álcool (< 60 g/dia vs ≥ 60 g/dia)	27,8 versus 15,8	,314
Antecedentes de QT/RT/QTRT (s/n)	66,7 versus 25,4	,178
Estadiamento (II/III vs IV)	30,0 versus 22,9	,514
Traqueostomia (s/n)	20,7 versus 32,4	,288
Cirurgia (primária/salvage)	28,1 versus 22,2	,533
Margens (R0/R1+2)	25,4 versus 41,7	,178
Envolvimento da faringe (s/n)	50,0 versus 21,2	,038
Encerramento (manual/máquina)	40,0 versus 22,0	.146

A análise univariada revelou que os seguintes fatores estavam significativamente associados ao desenvolvimento de FFC:

- Envolvimento da faringe (50,0% nos casos com envolvimento versus 21,2% nos sem envolvimento; p = 0,038).
- Albuminemia pós-operatória (correlação negativa, p = 0,012).
- Proteinemia total pós-operatória (correlação negativa, p = 0,045).
- Hemoglobinemias pós-operatórias (correlação negativa, p = 0,023).

Outros fatores analisados, como tabagismo, alcoolismo, antecedentes de quimio e/ou radioterapia, estadiamento tumoral, traqueostomia prévia, cirurgia de resgate, margens cirúrgicas e tipo de encerramento não demonstraram associações estatisticamente significativas com FFC.

Na análise multivariada, foi realizada uma regressão logística binária para identificar

fatores de risco independentes para a ocorrência de FFC. O envolvimento tumoral da faringe emergiu como o único fator significativamente associado à fistulização (OR = 23,095; IC 95%: 2,114-252,287; p = 0,010), sugerindo que doentes com invasão da faringe apresentam um risco 23 vezes maior de desenvolver FFC em comparação com aqueles sem envolvimento tumoral.

Embora a albuminemia, proteinemia total e hemoglobinemias tenham mostrado associação na análise univariada, estas variáveis não mantiveram significância estatística na regressão logística. No entanto, os coeficientes das variáveis laboratoriais indicaram tendências importantes: valores mais baixos de albuminemia e proteinemia tenderam a estar associados a maior risco de FFC.

Tabela 5
Fatores associados a FFC após análise univariada

Variável	FFC (r)	p
Idade	-,096	,445
IMC	-,090	,474
Albuminemia pós-operatória	-,368	,012
Proteinemia total pós-operatória	-,310	,045
Hemoglobinemias pós-operatórias	-,279	,023

Tabela 6
Fatores associados a FFC após regressão logística

Variável	OR	CI	p
Envolvimento da faringe	23,095	2.114-252.287	,010
Albuminemia pós-operatória	,068	,387-1.262	,132
Proteinemia total pós-operatória	,601	,112-3.212	,551
Hemoglobinemia pós-operatória	,699	,387-1.262	,234

Discussão

A FFC continua a ser uma das complicações mais frequentes e desafiadoras da LT, afetando negativamente a recuperação dos doentes, aumentando o tempo de internamento e os custos hospitalares e contribuindo para um impacto psicológico significativo. Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e nos cuidados peri-operatórios, a incidência de FFC permanece elevada, tornando essencial a identificação de fatores de risco e a implementação de estratégias para a sua prevenção.

O nosso estudo analisou fatores preditores de FFC numa coorte de 66 doentes submetidos a LT ao longo de uma década. Os resultados indicaram que o envolvimento tumoral da faringe foi o único fator independentemente associado ao desenvolvimento de FFC (OR = 23,095; IC 95%: 2,114-252,287; p = 0,010), evidenciando que a extensão da resseção e a necessidade de reconstrução faríngea podem comprometer a integridade da anastomose e predispor à fistulização. Além disso, na análise univariada, níveis reduzidos de albuminemia, proteinemia total e hemoglobinemia no pós-operatório demonstraram associação significativa com FFC. No entanto, estas variáveis perderam significância na regressão logística, sugerindo que, embora o estado nutricional e a reserva hematológica possam influenciar a cicatrização, o envolvimento tumoral da faringe se destaca como um determinante crucial para a ocorrência de fístulas. A fisiopatologia subjacente ao envolvimento tumoral da faringe como fator predisponente para FFC pode estar relacionada com a extensão da resseção cirúrgica necessária nestes casos. A infiltração

tumoral da faringe pode exigir uma resseção mais ampla, comprometendo a viabilidade do tecido disponível para a anastomose faríngea. Além disso, a presença de tumor nesta região pode estar associada a uma maior inflamação e fibrose tecidual, comprometendo a capacidade de cicatrização e favorecendo a deiscência da sutura. No que diz respeito ao estado nutricional, a albumina sérica é um marcador amplamente utilizado para avaliar a reserva proteica e a capacidade de cicatrização dos tecidos. Níveis reduzidos de albuminemia e proteinemia total indicam um estado nutricional deficiente, que pode comprometer a deposição de colagénio e a reparação tecidual na fase pós-operatória⁶. Da mesma forma, a hemoglobina desempenha um papel essencial na oxigenação tecidual, sendo que valores reduzidos podem dificultar a regeneração celular e aumentar o risco de necrose da linha de sutura⁶. Embora estas variáveis não tenham mantido significância na análise multivariada, a sua correlação com a ocorrência de FFC reforça a importância da otimização nutricional e hematológica antes da cirurgia. Os nossos achados estão em consonância com estudos prévios que identificaram fatores semelhantes associados ao desenvolvimento de FFC após LT/FLT. Rao et al.⁶ conduziram uma meta-análise abrangente que avaliou fatores preditores de FFC em 14 estudos, incluindo 2446 doentes submetidos a LT. Os autores identificaram que níveis reduzidos de hemoglobina pré-operatória (OR 3,590; p < 0,001) e albumina (OR 2,833; p < 0,001) estavam significativamente associados ao desenvolvimento de FFC. Esses achados reforçam a importância da otimização do estado nutricional e hematológico antes da

cirurgia, conforme sugerido pelos nossos dados. Além disso, este estudo também identificou o envolvimento da hipofaringe como um fator de risco significativo, o que corrobora a nossa observação de que a extensão da ressecção e a necessidade de reconstrução faríngea podem comprometer a integridade da anastomose e predispor à fistulização. Kim et al.², numa revisão sistemática e meta-análise, também confirmaram a relação entre anemia pós-operatória (OR 2,29; $p < 0,001$) e hipoproteïnemia (OR 9,98; $p < 0,001$) com a ocorrência de FFC. A hipoproteïnemia, em particular, demonstrou a maior precisão preditiva para FFC, com uma especificidade de 90% e uma área sob a curva de 0,84. Esses dados reforçam o impacto do estado nutricional na cicatrização da anastomose e sustentam a nossa recomendação de um suporte nutricional adequado no período pré, peri e pós-operatório.

Por outro lado, um estudo de Wei et al.⁷ analisou 124 doentes submetidos a LT e demonstrou que a radioterapia prévia era um fator determinante para o desenvolvimento de FFC, aumentando a sua incidência e dificultando o encerramento da FFC. Embora a radioterapia não tenha sido um fator independente na nossa análise uni e multivariada, o papel da fibrose e da inflamação tecidual crônica na integridade da anastomose faríngea não deve ser descartado. Além disso, uma revisão de Măkitie et al.⁸ destacou a importância da abordagem multidisciplinar na prevenção da FFC, enfatizando que fatores técnicos intraoperatórios e cuidados pós-operatórios adequados são essenciais para reduzir complicações. Os autores também apontaram que a escolha da técnica de encerramento da faringe (manual vs. mecânico) continua controversa, sendo necessária uma avaliação individualizada para cada doente. Esse ponto está de acordo com os nossos achados, que não demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de encerramento faríngeo e o risco de FFC.

Os resultados do nosso estudo têm importantes implicações clínicas, destacando

a necessidade de uma abordagem personalizada para minimizar o risco de FFC após LT. A identificação do envolvimento tumoral da faringe como um fator de risco independente reforça a importância de uma avaliação pré-operatória criteriosa, permitindo a seleção de técnicas cirúrgicas que minimizem a tensão na anastomose e promovam uma cicatrização adequada. Além disso, os achados relacionados com o estado nutricional e hematológico sugerem que a otimização destes parâmetros antes da cirurgia pode reduzir o risco de complicações pós-operatórias. A implementação de protocolos de suporte nutricional e suplementação de ferro pode contribuir para melhorar os desfechos cirúrgicos e reduzir a incidência de FFC. Este estudo apresenta algumas limitações, incluindo o seu caráter retrospectivo e unicêntrico, o que pode limitar a generalização dos resultados. Além disso, a amostra relativamente reduzida pode ter influenciado a capacidade de detecção de associações estatisticamente significativas para alguns fatores de risco. Estudos multicêntricos e prospectivos serão necessários para validar os nossos achados e explorar novas abordagens na prevenção de FFC. Importante referir que, apesar de 19,7% dos casos apresentarem margens R1/R2, não se verificou associação estatística significativa com FFC, o que pode ser interpretado com cautela devido à possibilidade de viés ou tamanho amostral limitado. Além disso, o facto de o encerramento da faringe não ter sido realizado pelo mesmo cirurgião em todos os casos constitui uma potencial fonte de variabilidade nos resultados.

Conclusão

O envolvimento tumoral da faringe foi identificado como o principal fator de risco independente para FFC após LT. Embora fatores nutricionais e hematológicos apresentem associação na análise univariada, o seu impacto parece secundário. A otimização pré-operatória e estratégias cirúrgicas adequadas são essenciais para reduzir complicações.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Chotipanich A, Wongmanee S. Incidence of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy and its relationship with the shapes of mucosa closure: a meta-analysis. *Cureus*. 2022 Sep 6;14(9):e28822. doi: 10.7759/cureus.28822.
2. Kim DH, Kim SW, Hwang SH. Predictive value of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Laryngoscope*. 2023 Apr;133(4):742-754. doi: 10.1002/lary.30278.
3. Wang M, Xun Y, Wang K, Lu L, Yu A, Guan B. et al. Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Feb;277(2):585-599. doi: 10.1007/s00405-019-05718-9.
4. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR, Brandão LG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: systematic review of risk factors. *Head Neck*. 2015 Nov;37(11):1691-7. doi: 10.1002/hed.23804.
5. Liang JW, Li ZD, Li SC, Fang FQ, Zhao YJ, Li YG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis of risk factors. *Auris Nasus Larynx*. 2015 Oct;42(5):353-9. doi: 10.1016/j.anl.2015.04.002.
6. Rao KN, Arora RD, Singh A, Nagarkar NM, Aggarwal A. *Pharyngocutaneous fistula following primary total laryngectomy: a meta-analysis*. *Indian J Surg Oncol*. 2022 Dec;13(4):797-808. doi: 10.1007/s13193-022-01581-z.
7. Wei Wl, Lam KH, Wong J, Ong GB. *Pharyngocutaneous fistula complicating total laryngectomy*. *Aust N Z J Surg*.

1980 Aug;50(4):366-9. doi: 10.1111/j.1445-2197.1980.tb04141.x.
8. Mäkitie AA, Irish J, Gullane PJ. *Pharyngocutaneous fistula*. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Apr;11(2):78-84. doi: 10.1097/00020840-200304000-00003.