

GUILHERME NACCACHE NAMUR

**Fatores de risco associados às fístulas
pancreáticas em duodenopancreatectomias:
desenvolvimento e validação interna de
nomograma pré-operatório**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Júnior

**São Paulo
2022**

GUILHERME NACCACHE NAMUR

**Fatores de risco associados às fístulas
pancreáticas em duodenopancreatectomias:
desenvolvimento e validação interna de
nomograma pré-operatório**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Júnior

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Namur, Guilherme Naccache

Fatores de risco associados às fístulas
pancreáticas em duodenopancreatectomias :
desenvolvimento e validação interna de nomograma pré-
operatório / Guilherme Naccache Namur. -- São Paulo,
2022.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Ulysses Ribeiro Júnior.

Descritores: 1.Fístula pancreática
2.Duodenopancreatectomia 3.Fatores de risco
4.Análise multivariada 5.Regressão logística

USP/FM/DBD-135/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

A meus pais, Roberto e Lizette.

À minha esposa, Rafaela.

Ao meu irmão, Alexandre.

À minha madrinha, Miriam.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Roberto e Lizette, pela dedicação, carinho, afeto e constante incentivo, sem os quais nenhuma de minhas realizações seria possível.

Ao meu irmão, Alexandre, meu melhor amigo e maior exemplo de determinação e força de vontade.

À minha madrinha, tia e amiga, Miriam, que sempre olhou o melhor em mim.

Aos meus avós, William, Novart, Laurice e Gabriel, que pavimentaram minha estrada até aqui e vivem na memória de quem sempre os amará.

Aos meus tios-avós, Jenny, Georgina e Walter, que me deram o privilégio de ter mais três avós.

À minha esposa, Rafaela, por me ajudar na correção desta tese, e, principalmente, por estar a meu lado e fazer com que eu queira ser sempre uma pessoa melhor.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Jr., pelo constante incentivo e direção em todas as etapas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Ricardo Jureidini, pelos muitos anos de amizade, pelo tanto que me ensinou e pelas contribuições fundamentais para este trabalho.

Ao Prof. Dr. Manoel Rocha e à Dra. Fernanda Mazzucato, pela colaboração indispensável na revisão dos exames de imagem.

Ao Prof. Ivan Cecconello, mestre desde os tempos de faculdade; ao Prof. Telesforo Bacchella, chefe e amigo desde a residência; ao Prof. Sérgio Nahas, um dos grandes incentivadores de minha carreira; e ao Prof. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, pelos conselhos na elaboração deste trabalho.

Ao Dr. Thiago Ribeiro, grande amigo; à Profa. Dra. Estela Figueira; e aos demais colegas do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas.

À Profa. Dra. Cristina Pires Camargo, cuja ajuda foi fundamental para elaboração do nomograma.

Ao Sr. Rogério Prado, pelo trabalho estatístico, que é o cerne desta pesquisa.

Aos professores José Jukemura, Carlos Frederico Marques e André Roncon, pela revisão minuciosa durante o exame de qualificação.

Aos meus amigos Flávio Kawamoto, Rodrigo Ambar, Allan Garms, pelos muitos anos de amizade e incentivo na elaboração desta tese.

À Sra. Vilma Libério, pelo suporte desde minha matrícula até o depósito da tese.

E aos demais colegas das Disciplinas de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia.

“Viver é muito perigoso... Porque aprender a viver é que é o viver mesmo... Travessia perigosa, mas é a da vida. Sertão que se alteia e abaixa... O mais difícil não é um ser bom e proceder honesto, dificultoso mesmo, é um saber definido o que quer, e ter o poder de ir até o rabo da palavra.”

Guimarães Rosa, Grande sertão: veredas

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO.....	8
3	MÉTODOS	10
3.1	Casuística.....	11
3.2	Banco de Dados.....	12
3.3	Exame Radiológico.....	12
3.4	Técnica Cirúrgica.....	15
3.5	Definição dos Desfechos.....	15
3.6	Análise Estatística	16
3.7	Escore de Risco para Fístula Pancreática e Nomograma	17
4	RESULTADOS.....	18
4.1	Risco para Fístula Pancreática - Análise Univariada.....	22
5	DISCUSSÃO	32
6	CONCLUSÕES	46
7	ANEXO	48
8	REFERÊNCIAS.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP	- Anteroposterior
Art	- Atenuação fase arterial
ASA	- <i>American Society of Anesthesiologists</i>
AUC	- Área sob a curva
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cm	- Centímetros
DP	- Desvio padrão
DPT	- Duodenopancreatectomia
ECOG	- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
Equi	- Atenuação fase de equilíbrio
FP	- Fístula pancreática
GDP	- Gastroduodenopancreatectomia
Hb	- Hemoglobina
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC 95%	- Intervalo de confiança de 95%
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC	- Índice de massa corpórea
ISGPF	- <i>International Study Group on Pancreatic Fistula</i>
LL	- Laterolateral
NSQIP	- <i>National Surgical Quality Improvement Program</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OR	- <i>Odds ratio</i>
PCR	- Proteína C reativa
PNET	- Tumor neuroendócrino do pâncreas
PO	- Pós-operatório
POi	- Pós-operatório Imediato
Port	- Atenuação fase portal

- RM - Ressonância magnética
- ROC - *Receiver operating characteristic*
- SO - *Surgical operation*
- SVO₂ - Saturação venosa de oxigênio
- TC - Tomografia computadorizada
- TRIPOD - *Transparent Reporting of a multivariate prediction model for Individual Prediction or Diagnosis*
- UTI - Unidade de terapia intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diâmetro do ducto pancreático	13
Figura 2 - Diâmetro anteroposterior e laterolateral.....	13
Figura 3 - Atenuação da tomografia computadorizada	14
Figura 4 - Sinal do pâncreas na ressonância magnética	14
Figura 5 - Fluxograma de casuística do estudo	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados clínicos epidemiológicos - coorte de confecção do escore (n = 180).....	20
Tabela 2 - Dados do intraoperatório - coorte de confecção do escore (n = 180).....	21
Tabela 3 - Dados da internação e complicações - coorte de confecção do escore (n = 180)	22
Tabela 4 - Análise univariada - características epidemiológicas pré-operatórias.....	23
Tabela 5 - Análise univariada - exames laboratoriais	24
Tabela 6 - Análise univariada - medidas radiológicas.....	25
Tabela 7 - Análise univariada - variáveis intraoperatórias	27
Tabela 8 - Análise multivariada - medidas-resultado	28
Tabela 9 - Coorte de validação do escore (n = 82).....	30

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Nomograma para prever risco de FP no pós-operatório de DPT	29
Gráfico 2 -	Plotagem do modelo logístico	30
Gráfico 3 -	Curva ROC do desempenho do modelo logístico	31

RESUMO

Namur GN. *Fatores de risco associados às fístulas pancreáticas em duodenopancreatectomias: desenvolvimento e validação interna de nomograma pré-operatório* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: Apesar da diminuição da mortalidade nas últimas décadas, a duodenopancreatectomia (DPT) ainda tem morbidade ao redor de 30% a 50%. A maioria das complicações relaciona-se à fístula pancreática (FP). Na última década, com a nova classificação proposta pelo *International Study Group on Pancreatic Fistula* (ISGPF) 2016, surgiu o conceito de FP clinicamente relevante. **Objetivo:** Desenvolver um escore de risco e nomograma para prever a incidência de FP no pós-operatório de DPT. **Métodos:** Este é um estudo observacional realizado através da análise retrospectiva de um banco de dados coletado prospectivamente. Pacientes submetidos à DPT foram avaliados entre janeiro de 2009 e janeiro de 2018, no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Foram consideradas variáveis clínicas, como idade, diagnóstico, índice de massa corpórea (IMC) e emagrecimento; laboratoriais, como albumina sérica e hemoglobina; radiológicas, como diâmetro do ducto pancreático principal, atenuação tomográfica do parênquima pancreático; intraoperatórias, como tempo cirúrgico e sangramento; e pós-operatórias, como amilasemia. O desfecho principal observado no estudo foi a ocorrência de FP de acordo com a classificação do ISGPF 2016. Selecionaram-se variáveis com $p < 0,1$ para análise multivariada, e aquelas com $p < 0,05$ foram utilizadas em um escore logístico de risco, representado graficamente por um nomograma. Posteriormente, validou-se internamente esse escore, aplicando-o em pacientes submetidos à DPT no ICESP de janeiro de 2016 a fevereiro de 2018 e avaliou-se o desempenho, utilizando-se uma curva ROC. **Resultado:**

Avaliaram-se 180 pacientes no período de 2009 a 2016, e a incidência de FP foi de 19,4%. As variáveis independentes que se associaram a risco aumentado de FP foram sexo masculino (OR = 2,89; IC 95% [1,16 – 7,18]), IMC mais elevado (OR = 1,14; IC 95% [1,03 – 1,26]) e diâmetro do ducto pancreático ≤ 3 mm (OR = 3,52; IC 95% [1,34 – 9,26]). Perda de peso superior a 10% foi fator independente de proteção contra FP (OR = 0,16; IC 95% [0,05 – 0,56]). O escore de risco apresentou bom desempenho na coorte de validação (82 pacientes com incidência de FP de 25,6%) com a área sob a curva ROC de 0,798 (IC 95% [0,700 – 0,896]). **Conclusões:** sexo masculino, ducto pancreático principal ≤ 3 mm e IMC mais elevado são fatores de risco para FP, enquanto emagrecimento é um fator protetor. Com essas variáveis, foi possível formular um nomograma que permitiu prever a ocorrência de FP.

Descritores: Fístula Pancreática; Duodenopancreatectomia; Fatores de Risco; Análise Multivariada; Regressão Logística.

ABSTRACT

Namur GN. *Risk factors associated with pancreatic fistulas after pancreatoduodenectomy: development and internal validation of a preoperative nomogram* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: Despite the decrease in mortality in recent decades, pancreatoduodenectomy (PD) is still related with high morbidity. Most complications are due to pancreatic fistula (PF). Recently, the *International Study Group on Pancreatic Fistula* (ISGPF) 2016 elaborated a new consensus and changed the definition of PF. **Objective:** To develop a risk score and nomogram to predict PF after PD. **Methods:** From January 2009 to January 2016, patients undergoing PD were reviewed retrospectively (derivation set). Clinical, laboratorial, radiological, intraoperative, and postoperative variables were subjected to univariate analysis to correlate them with PF. Variables with $p < 0.1$ were selected to multivariate analysis. Those variables with $p < 0.05$ in the multivariate analysis were included in the nomogram. The score was internally validated through a ROC curve by testing it in a validation set from patients undergoing PD in the same institution from February 2016 to February 2018. **Result:** From 2009 to 2016, 180 patients were evaluated. The incidence of PF was 19.4%. Risk factors associated with PF were male sex (OR = 2.89; 95% CI [1.16 – 7.18]), higher BMI (OR = 1.14; 95% CI [1.03 – 1.26]) and pancreatic duct diameter ≤ 3 mm (OR = 3.52; 95% CI [1.34 – 9.26]). Weight loss greater than 10% was protective against PF (OR = 0.16; 95% CI [0.05 – 0.56]). Using these four variables, a preoperative nomogram was built. The nomogram performed well in the validation set (n=82 patients, 25.6% with PF) with an area under the ROC curve of 0.798 (95% CI [0.700 – 0.896]). **Conclusions:** male gender, main

pancreatic duct \leq 3 mm and higher BMI are risk factors for PF, while weight loss is a protective factor. With these variables, it was possible to build a nomogram that accurately predicts the occurrence of PF.

Descriptors: Pancreatic Fistula; Pancreatoduodenectomy; Risk Factors; Multivariate Analysis; Logistic Models.

1 INTRODUÇÃO

Em 1841, Friedrich Wilhelm Wandesleben, cirurgião de uma pequena cidade alemã, drenou uma coleção epigástrica em paciente vítima de trauma abdominal fechado. Inicialmente, houve saída de pus e, depois, drenagem de secreção fluída e clara pela ferida operatória. Ao introduzir uma sonda pela incisão, Friedrich percebeu haver um trajeto de cerca de 20 centímetros (cm) para cavidade abdominal, que, posteriormente, em autópsia, descobriria tratar-se de uma comunicação entre a ferida operatória e a cabeça do pâncreas¹. Nascia, assim, a cirurgia pancreática e com ela sua complicação mais frequente: a fístula pancreática (FP). A primeira ressecção pancreática só aconteceria em 1882, realizada por Friedrich Trendelenburg², e a primeira duodenopancreatectomia (DPT), em 1898, foi executada por Alessandro Codivilla³. Até 1909, todos os pacientes submetidos à ressecção cefálica do pâncreas morriam de complicações relacionadas ao procedimento até que Walter Kousch realizou a DPT em dois tempos. Inicialmente, fez uma anastomose colecistojejunal e, posteriormente, ressecou a cabeça do pâncreas². No entanto, apenas com as modificações introduzidas pelo americano Allen Whipple, em 1935, após a descoberta da vitamina K, é que a DPT se tornou procedimento praticado rotineiramente, mas com taxas de mortalidade superiores a 30%⁴. A mortalidade na década de 1970 ainda era alta, próxima a 25%⁵, a ponto de sugerir-se abandonar esse tipo de procedimento na prática clínica^{6,7}.

Nas décadas de 1980 e 1990, com o aprimoramento técnico e melhora dos cuidados pós-operatórios, a mortalidade diminuiu drasticamente, sobretudo nos centros de grande volume⁸⁻¹⁰. Entretanto, até hoje as ressecções pancreáticas estão associadas à alta morbidade, com complicações presentes em 30% a 50% dos casos, sendo FPs e processos infecciosos associados a elas as complicações mais comuns¹¹⁻¹⁴.

Fístula pancreática pode ser caracterizada como comunicação anormal do pâncreas com órgãos, estruturas ou espaços adjacentes ou à distância. No entanto, até 2005 não havia consenso quanto à definição da fístula pancreática pós-operatória¹⁵. Dependendo do critério utilizado, sua incidência poderia variar de 10% a 29% dentro de uma mesma casuística¹⁶. Naquele ano, o *International Study Group on Pancreatic Fistula* (ISGPF) chegou ao consenso da definição de fístula pancreática, descrita como drenagem de qualquer volume de líquido por um dreno colocado durante ou após a cirurgia, cuja dosagem da amilase fosse três vezes superior ao limite superior da dosagem sérica a partir do terceiro dia pós-operatório. Esse grupo ainda classificou as fístulas quanto à gravidade¹⁵:

- Fístula A: sem repercussão clínica ou necessidade de intervenção específica.
- Fístula B: com repercussão clínica e necessidade de intervenção farmacológica ou minimamente invasiva (drenagem percutânea, drenagem endoscópica).
- Fístula C: grave repercussão clínica com necessidade de reoperação com urgência.

Como até recentemente não havia definição uniforme para o diagnóstico de FP, sua incidência em diversos tipos de pancreatectomias era muito heterogênea, podendo variar de 5% a 25% nas DPTs^{17,18} até 40% nas ressecções distais do pâncreas^{19,20} e 50% nas enucleações ou pancreatectomias centrais²¹⁻²³. A maior parte dos fatores de risco até então conhecidos, como textura do pâncreas, dilatação do ducto, entre outros, foi estudada no período pré-ISGPF, em casuísticas europeias e americanas em que mais de 70% dos pacientes operados apresentavam adenocarcinoma ductal do pâncreas, e muitos estudos incluíam fístulas pancreáticas sem impacto clínico (fístula tipo A)^{24,25}. Nos últimos anos, com a ampla utilização da classificação do ISGPF, a maioria dos estudos feitos é sobre as FPs com necessidade de intervenção (B e C), chamadas de clinicamente relevantes. Mesmo a definição de FP clinicamente relevante é variável, pois alguns pesquisadores reportam fístulas que necessitam de drenagem percutânea, como tipo C^{26,27}. Por esses motivos, em 2016, o ISGPF fez modificações na classificação. A principal delas foi a eliminação do conceito de FP tipo A, que passou a ser chamada de vazamento bioquímico²⁸. Os vazamentos bioquímicos são caracterizados pela drenagem de líquido rico em amilase com duração inferior a três semanas e que não tenha qualquer influência no curso clínico do paciente. Quando ocorre drenagem por tempo superior a três semanas, considera-se que há FP tipo B. Só são consideradas FPs tipo C aquelas que causem disfunção orgânica ou nas que a reoperação seja necessária (Quadro 1).

Quadro 1 - Classificação da fístula pancreática segundo o ISGPF 2016

Evento	Vazamento Bioquímico (sem fístula)	Fístula Pancreática Grau B	Fístula Pancreática Grau C
Amilase no dreno abdominal > 3 vezes o limite superior da amilase sérica	Sim	Sim	Sim
Drenagem por mais de três semanas	Não	Sim	Sim
Mudança relevante no manejo clínico do paciente	Não	Sim	Sim
Drenagem percutânea ou endoscópica de coleção abdominal	Não	Sim	Sim
Arteriografia para sangramento relacionado à fístula pancreática	Não	Sim	Sim
Reoperação para tratamento de fístula pancreática	Não	Não	Sim
Sinais de infecção	Não	Sim (sem disfunção orgânica)	Sim (com disfunção orgânica)
Disfunção orgânica	Não	Não	Sim
Morte relacionada à fístula pancreática	Não	Não	Sim

Fonte: adaptado de Bassi *et al.*²⁸.

A avaliação dos estudos sobre complicações cirúrgicas é de difícil interpretação, pois, até há pouco, não havia definições padronizadas desses eventos, tal qual a do ISGPF, ou graduação de sua gravidade. Em 2004, Clavien e Dindo propuseram um escore que relacionava o evento definido como complicação com a intervenção necessária para seu tratamento²⁹.

Diversos autores avaliaram diferentes fatores de risco para FP; muitos utilizaram critérios diagnósticos distintos aos do ISGPF, publicado em 2005; e poucos adotavam os critérios do consenso atualizado de 2016. O diâmetro do ducto pancreático é o fator de risco para FP mais frequente em diferentes estudos. Esse fator é avaliado no intraoperatório, após a secção do colo pancreático^{30,31}; ou no pré-operatório, em exames de imagens³²⁻³⁵ ou até no pós-operatório, em exame de anatomia patológica³⁶.

Uma outra variável frequentemente citada como fator de risco para FP é a consistência ou textura do parênquima pancreático. A maioria dos autores

utiliza uma classificação dicotômica entre glândula firme e glândula mole, sobretudo com base em critérios subjetivos, de acordo com a avaliação do cirurgião no intraoperatório^{30,35-41}. O excesso de peso é outro fator de risco frequentemente associado à maior incidência de FP. Alguns trabalhos apenas relatam que pacientes com fístulas apresentam maior Índice de Massa Corpórea (IMC) quando comparados a pacientes que não apresentaram essa complicação. Já outros utilizam valores de corte determinados por uso da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) ou, então, pré-estabelecidos para diagnóstico de sobrepeso ou obesidade^{31,33,39,42,43}.

Nos últimos 30 anos, várias estratégias foram estudadas para diminuir a ocorrência de FP no pós-operatório de DPT. No entanto, os resultados são heterogêneos, de forma que não há uma intervenção que claramente diminua essa incidência⁴⁴⁻⁵³. Entre as estratégias, talvez o uso de análogos de somatostatina seja aquela com maior número de estudos, porém com resultados conflitantes, de forma que a metanálise mais recente⁵⁴ não demonstrou benefício no uso dessas drogas. O uso de drenos no ducto pancreático principal com objetivo de diminuir a incidência de FP também é controverso, com resultados heterogêneos em diferentes estudos^{49,50,55-57}, de forma que a última revisão sistemática, publicada em 2016 pela Cochrane, não recomendou seu uso de rotina, em virtude da baixa qualidade dos estudos⁵⁸. A maioria dos estudos não estratificava os pacientes de acordo com o risco pré-operatório de FP. Alguns desses estudos utilizaram um ou dois fatores de risco para estratificar os doentes^{49,50,53}, como diâmetro do ducto pancreático ou textura do parênquima, porém nenhum deles fez

uso de escores de risco para FP, e, eventualmente, muitos pacientes com risco mínimo podem ter sido incluídos. Dessa forma, a ocorrência dos desfechos tornou-se rara, o que diminuiu o poder dos estudos de obter resultado positivo para qualquer intervenção.

Entre os escores de risco existentes na literatura, o mais citado foi desenvolvido por Callery et al., em 2013, e utiliza três variáveis obtidas no intraoperatório (sangramento, consistência da glândula e diâmetro do ducto) e uma variável pós-operatória (diagnóstico anatomopatológico)^{25,30}. Apesar da boa performance tanto na validação interna quanto externa⁵⁹, o escore tem pouca aplicabilidade, sobretudo para estratificar risco em ensaios clínicos, já que é impossível utilizá-lo antes da randomização. Yamamoto et al. desenvolveram escore de risco pré-operatório com base nos coeficientes de regressão de cinco variáveis, quatro radiológicas e uma clínica, portanto, utilizaram modelo de risco aditivo, de forma que o escore não expressa o risco de FP⁶⁰. Roberts *et al.*³⁴ desenvolveram um escore logístico de risco pré-operatório, baseando-se em apenas duas variáveis contínuas: IMC e diâmetro do ducto pancreático. E, apesar de aparentemente simples, exigem complexo cálculo, que só pode ser realizado utilizando programas de computador.

Desenvolver um escore de risco pré-operatório individualizado, que permita expressar a probabilidade da ocorrência de FP e que possa ser facilmente calculado, é importante para melhor compreensão por parte de paciente e equipe médica sobre os riscos envolvidos nas DPTs e, também, pode ser importante para estratificação de risco de candidatos a estudos clínicos com intervenções que possam prevenir a ocorrência de FP.

2 OBJETIVO

O presente estudo tem por objetivo desenvolver um escore de risco e nomograma para ocorrência de fístula pancreática no pós-operatório de duodenopancreatectomias e validá-lo internamente.

3 MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq, Registro nº 13.015) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Foi feita a análise retrospectiva de um banco de dados colhido prospectivamente de pacientes operados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) do HCFMUSP. Em se tratando de estudo de modelo de previsão de risco, todas as diretrizes do *Transparent Reporting of a multivariate prediction model for Individual Prediction or Diagnosis* (TRIPOD)⁶¹ foram cumpridas.

3.1 Casuística

Neste estudo, foram incluídos pacientes maiores de 18 anos submetidos à DPT de janeiro de 2009 a fevereiro de 2018. Houve a divisão dos pacientes de acordo com a data do procedimento em duas coortes distintas. Realizou-se a análise de risco para FP em pacientes operados entre 2009 e 2016 (coorte de derivação) e utilizou-se a coorte de pacientes operados entre 2016 e 2018 para validação do escore de risco (coorte de validação). Excluíram-se do estudo pacientes submetidos a outros procedimentos pancreáticos associados, como enucleações ou pancreatectomias distais, ou pacientes que faleceram antes do terceiro dia pós-operatório.

3.2 Banco de Dados

O banco de dados contempla variáveis epidemiológicas (sexo, idade e diagnóstico), resultados de exames laboratoriais (bilirrubina total, hemoglobina (Hb), creatinina, amilase sérica no pós-operatório imediato e albumina sérica), drenagem biliar prévia (com passagem ou não de próteses biliares e cultura da bile colhida durante a cirurgia), condição clínica pré-operatória (como a classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA)), escore de performance do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), histórico de diabetes, etilismo e tabagismo.

Quanto às variáveis intraoperatórias, realizou-se avaliação de tempo cirúrgico, via de acesso, necessidade de transfusão de hemoderivados, drenagem externa do pâncreas, sangramento, volume infundido de cristaloides, coloides, instabilidade hemodinâmica e variáveis de perfusão tecidual, como lactato e saturação central venosa.

3.3 Exame Radiológico

Dois radiologistas experientes, que desconheciam a ocorrência ou não de FP nos casos em análise, revisaram os exames radiológicos de tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM). Avaliaram as medidas do diâmetro do ducto pancreático (mm) e a espessura anteroposterior do pâncreas na região do colo pancreático (mm) (Figura 1), bem como calcularam a razão entre diâmetro do ducto pancreático e espessura anteroposterior do pâncreas. Aferiram ainda os diâmetros anteroposterior e laterolateral do abdômen no corte axial, na altura da cicatriz umbilical (Figura 2), calculando a razão entre essas duas medidas.



Figura 1 - Diâmetro do ducto pancreático

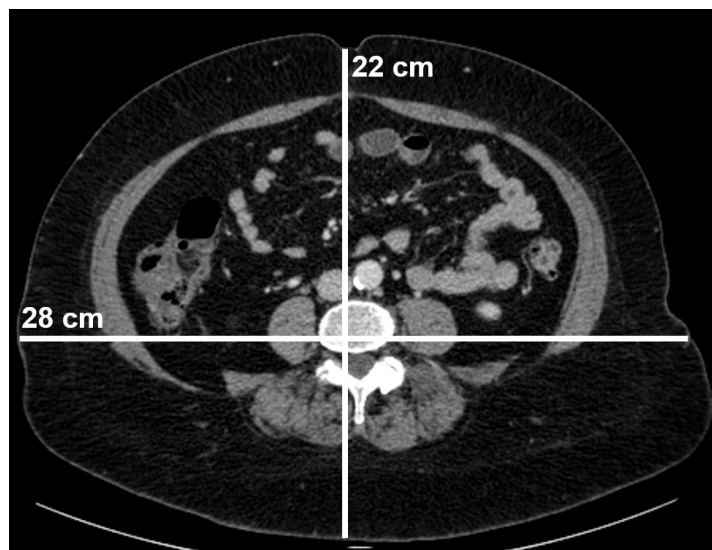


Figura 2 - Diâmetro anteroposterior e laterolateral

Nos exames de TC, mediu-se a atenuação do parênquima pancreático nas fases *sem contraste*, *arterial*, *portal* e *equilíbrio*, sendo utilizada a maior área circular possível que não incluísse o ducto pancreático principal na região do corpo pancreático (Figura 3). A seguir, foram calculadas as razões entre a fase *sem contraste* e as fases *arterial*, *portal* e *equilíbrio* do exame.

Nos exames de RM, mediu-se o sinal do parênquima pancreático nas fases *sem contraste*, *arterial*, *portal* e *equilíbrio* (Figura 4). Da mesma forma que nos pacientes submetidos à TC, foram calculadas as razões entre a fase *sem contraste* e as fases *arterial*, *portal* e *equilíbrio* da RM.



Figura 3 - Atenuação da tomografia computadorizada

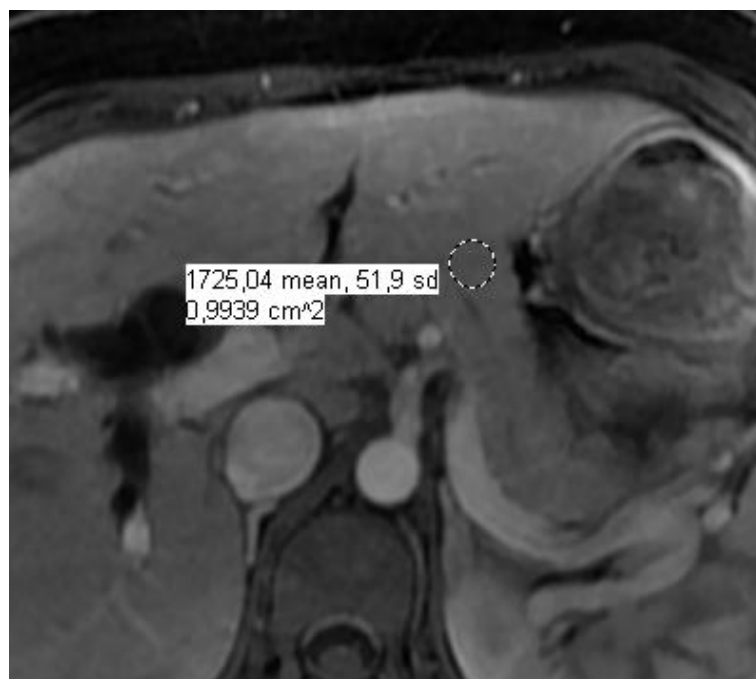


Figura 4 - Sinal do pâncreas na ressonância magnética

3.4 Técnica Cirúrgica

Todos os pacientes foram submetidos à DPT de acordo com técnica descrita previamente⁶². Em resumo, após a ressecção da peça cirúrgica, a reconstrução do trânsito intestinal é feita com anastomose pancreatojejunal em uma alça intestinal exclusiva para o pâncreas (dupla alça). A técnica da anastomose em si foi descrita por Shrikande *et al.*⁶³. Inseriu-se ao menos um dreno peritoneal em todos os doentes. Nenhum paciente recebeu análogos de somatostatina no período perioperatório.

3.5 Definição dos Desfechos

O principal desfecho avaliado foi a ocorrência de FP definida de acordo com o consenso do ISGPF de 2016 (Quadro 1). Em resumo, a FP é definida por uma dosagem de amilase em líquido de dreno, colocado durante ou após a cirurgia, três vezes superior ao valor de referência para amilase sérica definida pela instituição, após o terceiro dia pós-operatório, e que cause alteração no curso de recuperação do paciente, como necessidade de uso de antibióticos, drenagens percutâneas, reoperações ou até mesmo permanência do dreno por tempo superior a três semanas. Drenagem de líquido com altos níveis de amilase que não cause alteração no curso do pós-operatório e tenha duração inferior a três semanas é definida como vazamento bioquímico e não é considerada FP. Caso ocorra alteração clínica relevante, sem disfunção orgânica ou necessidade de reoperação, classifica-se a FP em grau B; caso haja disfunção orgânica ou necessidade de reoperação, classifica-se a FP como grau C.

Os desfechos secundários avaliados foram os seguintes: tempo de internação; tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI); todas as complicações classificadas quanto à gravidade de acordo com escore de Clavien-Dindo; gastroparesias⁶⁴, definidas de acordo com consenso do ISGPF de 2007; reinternação; e tempo para retirada do dreno abdominal.

3.6 Análise Estatística

As variáveis qualitativas foram descritas segundo a ocorrência de FP com uso de frequências absolutas e relativas e, depois, verificadas a associação com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos de Fisher. As variáveis quantitativas foram descritas com uso de medidas-resumo (média, desvio padrão, mediana e quartis) e comparadas segundo a ocorrência de fístula com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney, conforme distribuição de normalidade dos dados avaliada pelo teste Kolmogorov-Smirnov.

O *odds ratio* (OR) bivariado foi estimado para cada variável em relação à ocorrência de FP com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) com uso de regressão logística simples⁶⁵.

A partir dos resultados da análise univariada, estimou-se um modelo de regressão logística múltipla⁶⁵ para verificar a influência conjunta das características na ocorrência de FP, selecionando as variáveis que, nos testes bivariados, apresentaram níveis de significância inferiores a 0,10 ($p < 0,10$) e que não tiveram muitas perdas de informação. Variáveis com

perdas de dados superiores a 20% foram desconsideradas para análise multivariada. Utilizou-se o método *stepwise backward* com critério de entrada e saída das variáveis de 5% para seleção do modelo final para explicar a ocorrência de FP. Utilizou-se o programa de análise estatística SPSS (SPSS Inc., Chicago IL, EUA).

3.7 Escore de Risco para Fístula Pancreática e Nomograma

Criou-se um escore de risco que expressa a chance de o evento ocorrer, com base nas variáveis identificadas pelo modelo de regressão logística e em suas respectivas taxas de associação. Utilizando também esse modelo de análise multivariada, construiu-se um nomograma com uso do programa de análise estatística Stata®. Realizou-se a validação interna do escore, aplicando-o na coorte de validação e utilizando a curva ROC para avaliar o desempenho na predição de FP do escore/nomograma.

4 RESULTADOS

Neste estudo, foram incluídos 268 pacientes. Destes, excluíram-se seis indivíduos: 2 por óbito antes do terceiro dia pós-operatório e 4 pela realização de outras ressecções pancreáticas associadas. A coorte de pacientes operados entre janeiro de 2009 e janeiro de 2016, utilizada para determinar os fatores de risco para FP, era composta de 180 pacientes, e a coorte de validação do escore de risco, com pacientes operados de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2018, foi formada por 82 pacientes (Figura 5).

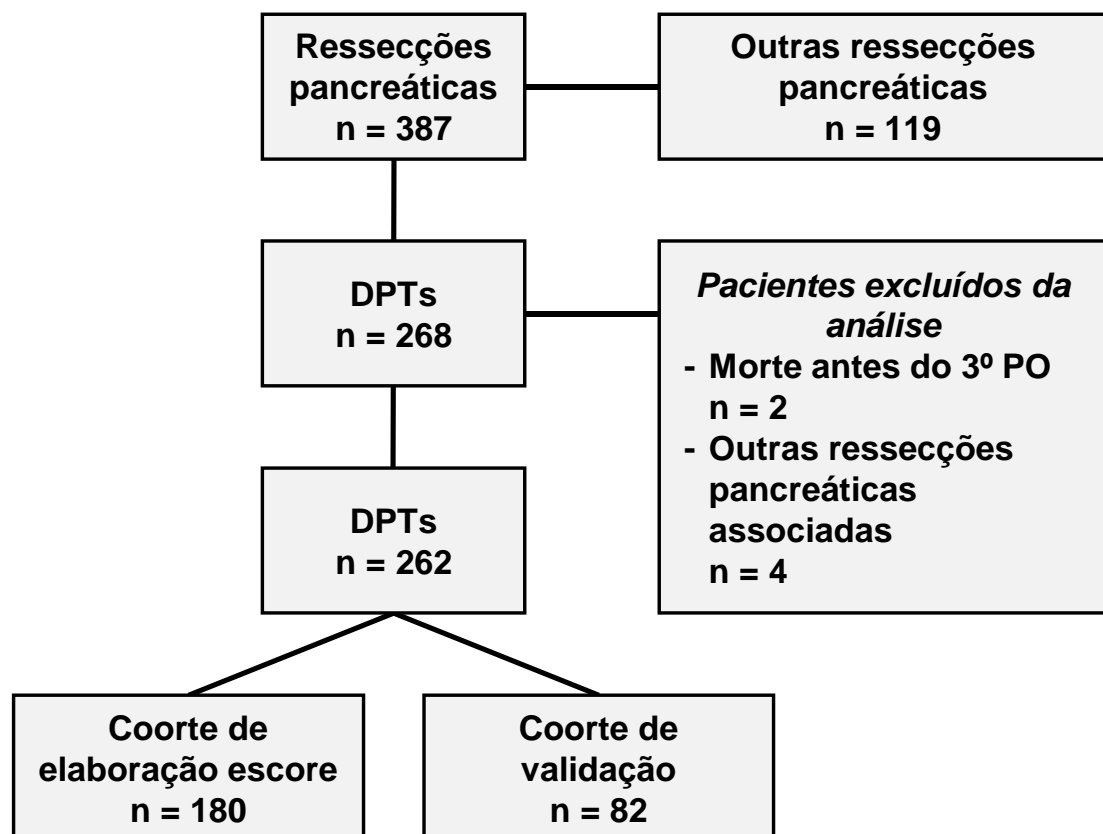


Figura 5 - Fluxograma de casuística do estudo

Os dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes da coorte de formulação do escore estão resumidos na Tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de 59,2 anos, 43,9% dos pacientes eram do sexo masculino, e o diagnóstico mais comum foi neoplasia de papila duodenal, presente em 37,2% dos doentes. Dos pacientes, 35% apresentaram perda de peso pré-operatória superior a 10%, e o IMC médio foi 25 kg/m². Cerca de 32% dos pacientes tiveram suas vias biliares drenadas por via endoscópica no pré-operatório. A maior parte dos pacientes apresentava comorbidades bem controladas (ASA II = 61,1%) e apresentava boa performance clínica (ECOG 0 e 1 = 87,8%).

Tabela 1 - Dados clínicos epidemiológicos - coorte de confecção do escore (n = 180)

Dados clínicos	(n = 180)	
Idade (anos)	59,2	±13,9
Sexo Masculino, n (%)	79 (43,9%)	
Diagnóstico, n (%)		
Adenocarcinoma de Pâncreas	39 (21,6%)	
Neoplasia de papila	67 (37,2%)	
Colangiocarcinoma distal	11 (6,1%)	
Tumor neuroendócrino	23 (12,7%)	
Neoplasias Císticas	26 (14,4%)	
Adenocarcinoma de Duodeno	11 (6,1%)	
Pancreatite Crônica	3 (1,9%)	
Perda de peso >10%, n (%)	63 (35%)	
IMC (kg/m ²)	25,5	±4,53
Bilirubina total (mg/dL)	3,3	±6,02
Hemoglobina (g/dL)	12,2	±1,97
Albumina (g/dL)	4,1	±0,87
Drenagem endoscópica, n (%)	59 (32,7%)	
ASA, n (%)		
ASA I	19 (10,6%)	
ASA II	110 (61,1%)	
ASA III	50 (27,8%)	
ASA IV	1 (0,5%)	
ECOG, n (%)		
ECOG 0	81 (45%)	
ECOG I	77 (42,7%)	
ECOG II	18 (10%)	
ECOG III	4 (2,2%)	
Diabetes, n (%)	42 (23,3%)	
Tabagismo, n (%)	46 (25,6%)	

O tempo cirúrgico médio foi de 329,6 minutos (Tabela 2), o sangramento médio foi de 598 mL e 17,8% dos pacientes necessitaram transfusão no intraoperatório.

Tabela 2 - Dados do intraoperatório - coorte de confecção do escore (n = 180)

Dados do intraoperatório	(n = 180)	
Tempo Cirúrgico (min)	329,63	±85,28
Minimamente invasivo, n (%)	14 (7,8%)	
Transfusão, n (%)	32 (17,8%)	
Ressecção Vascular, n (%)	18 (10%)	
Dreno Wirsung, n (%)	20 (11,1%)	
Dupla Alça, n (%)	166 (92,2%)	
Sangramento (mL)	598	±368,77
Cristaloide (mL)	5000	±1558,96
1º Lactato Arterial (mg/dL)	15,9	±6,27
Último Lactato (mg/dL)	20,9	±19,88

O tempo médio de internação foi de 11 dias, e 11,1% dos pacientes necessitaram de reinternação (Tabela 3). Dos pacientes, 102 (56,6%) apresentaram alguma complicação pós-operatória, 12,7% consideradas graves (Clavien \geq 3). Quanto à FP no pós-operatório, 35 pacientes (19,4%) apresentaram essa comorbidade: 31 (17,2%) grau B e 4 (2,2%) grau C. Na coorte de derivação do escore, 9 pacientes foram reoperados; 1 devido à gastroparesia prolongada, 2 por encarceramento da alça biliopancreática em ferida operatória e hérnia umbilical, respectivamente, 2 por sangramento intracavitário, 1 por reoperação em virtude de debridamento de necrose infectada secundária à pancreatite aguda grave e 3 foram reabordados para redrenagem de FP tipo C. Houve 10 óbitos: 2 por conta de infecção de corrente sanguínea

relacionadas a cateteres, 1 por peritonite secundária à deiscência da anastomose duodenojejunal, 1 por hemorragia intracavitária, 2 por infecção de sítio cirúrgico profundo por bactéria multirresistente, 1 relacionado à complicação anestésica e 3 em razão de FP tipo C.

Tabela 3 - Dados da internação e complicações - coorte de confecção do escore (n = 180)

Dados da internação e complicações		(n =180)
Dias de internação	11	±9,04
Dias de UTI	2	±2,82
Readmissão UTI, n (%)	13 (7,2%)	
Qualquer complicação PO, n (%)	102 (56,6%)	
Clavien 1	47 (26,1%)	
Clavien 2	32 (17,8%)	
Clavien 3a	4 (2,2%)	
Clavien 3b	2 (1,1%)	
Clavien 4a	4 (2,2%)	
Clavien 4b	3 (1,6%)	
Clavien 5	10 (5,6%)	
Fístula Pancreática, n (%)	35 (19,4%)	
Fístula Pancreática B	31 (17,2%)	
Fístula Pancreática C	4 (2,2%)	
Gastroparesia	55 (30,5%)	
Fístula Biliar	4 (2,2%)	
Reoperação	9 (5%)	
Mortalidade	10 (5,6%)	
Retirada do Dreno, dias	21	±25,95
Reintimação, n (%)	20 (11%)	

4.1 Risco para Fístula Pancreática - Análise Univariada

Os resultados das análises univariadas encontram-se resumidos nas tabelas a seguir. Pacientes com FP são, em média, mais jovens e, comumente, apresentam diagnósticos outros que não são adenocarcinoma de pâncreas ou pancreatite crônica (Tabela 4). A presença de icterícia, diabetes e perda de peso relevante (>10% peso total), está relacionada à menor incidência de FP.

Tabela 4 - Análise univariada - características epidemiológicas pré-operatórias

Variável	Fístula pancreática		Total	OR	IC (95%)		p
	Não	Sim			Inferior	Superior	
Idade S.O. (anos)	(N = 143)	(N = 37)	(N = 180)	0,97	0,95	1,00	0,018**
Média ± DP	60,5 ± 12,7	54,3 ± 17,2	59,2 ± 13,9				
Mediana (p25; p75)	62 (53,5; 69)	58 (42; 68)	61 (52; 68,8)				
Sexo, n (%)							0,078
Feminino	86 (59,3)	15 (42,9)	101 (56,1)	1,00			
Masculino	59 (40,7)	20 (57,1)	79 (43,9)	1,94	0,92	4,10	
IMC (Kg/m ²)	(N = 142)	(N = 35)	(N = 177)	1,07	0,99	1,16	0,079**
Média ± DP	25,2 ± 4,3	26,7 ± 5,1	25,5 ± 4,5				
Mediana (p25; p75)	24,6 (22,4; 27,9)	26,2 (23,5; 28,7)	25 (22,6; 28,1)				
Diagnóstico, n (%)							0,018
Neoplasia de pâncreas + pancreatit crônica	40 (27,6)	3 (8,6)	43 (23,9)	1,00			
Outros diagnósticos	105 (72,4)	32 (91,4)	137 (76,1)	4,06	1,18	14,02	
Icterícia, n (%)							0,007
Não	50 (35)	21 (60)	71 (39,9)	1,00			
Sim	93 (65)	14 (40)	107 (60,1)	0,36	0,17	0,77	
Perda de peso ≥ 10%, n (%)							0,001
Não	84 (58,7)	30 (88,2)	114 (64,4)	1,00			
Sim	59 (41,3)	4 (11,8)	63 (35,6)	0,19	0,06	0,57	
Diabetes, n (%)							0,021
Não	106 (73,1)	32 (91,4)	138 (76,7)	1,00			
Sim	39 (26,9)	3 (8,6)	42 (23,3)	0,26	0,07	0,88	
Etilismo (> 2 doses/dia), n (%)							0,466*
Não	134 (92,4)	34 (97,1)	168 (93,3)	1,00			
Sim	11 (7,6)	1 (2,9)	12 (6,7)	0,36	0,05	2,87	
Tabagismo, n (%)							0,981
Não	108 (74,5)	26 (74,3)	134 (74,4)	1,00			
Sim	37 (25,5)	9 (25,7)	46 (25,6)	1,01	0,43	2,35	
Prótese endoscópica, n (%)							0,297
Não	93 (65)	26 (74,3)	119 (66,9)	1,00			
Sim	50 (35)	9 (25,7)	59 (33,1)	0,64	0,28	1,48	
ASA, n (%)							0,423
1 e 2	102 (70,3)	27 (77,1)	129 (71,7)	1,00			
3 e 4	43 (29,7)	8 (22,9)	51 (28,3)	0,70	0,30	1,67	
ECOG, n (%)							0,576*
0 e 1	126 (86,9)	32 (91,4)	158 (87,8)	1,00			
2 e 3	19 (13,1)	3 (8,6)	22 (12,2)	0,62	0,17	2,23	

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; ** Teste t-Student;

Pacientes com FP apresentaram maiores níveis séricos de amilase no pós-operatório imediato, bem como dosagem de proteína C reativa mais elevada no terceiro dia pós-operatório (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise univariada - exames laboratoriais

Variável	Fístula pancreática		Total	OR	IC (95%)		p
	Não	Sim			Inferior	Superior	
Bilirrubina Total, mg/dL	(N = 143)	(N = 32)	(N = 175)	0,95	0,88	1,04	0,191£
Média ± DP	3,5 ± 6,3	2,2 ± 4,8	3,3 ± 6				
Mediana (p25; p75)	0,8 (0,4; 3)	0,7 (0,3; 1,3)	0,8 (0,4; 2,7)				
Amilase Poi, mg/dL	(N = 130)	(N = 25)	(N = 155)	1,002	1,001	1,004	0,007£
Média ± DP	144,3 ± 201	292 ± 279,3	168,1 ± 221,3				
Mediana (p25; p75)	84 (43,3; 167,3)	227 (59; 431,5)	87 (46; 192)				
Amilase pico, mg/dL	(N = 134)	(N = 30)	(N = 164)	1,000	1,000	1,001	0,069£
Média ± DP	344,8 ± 542,6	414,7 ± 386	357,6 ± 517,2				
Mediana (p25; p75)	166 (60; 423,3)	306,5 (121,3; 671,5)	173 (65,3; 460,5)				
Creatinina mg/dL	(N = 143)	(N = 35)	(N = 178)	1,02	0,62	1,66	0,050£
Média ± DP	0,92 ± 0,81	0,93 ± 0,29	0,92 ± 0,74				
Mediana (p25; p75)	0,78 (0,66; 0,93)	0,9 (0,69; 1,16)	0,79 (0,66; 0,95)				
Cultura da Bile, n (%)							0,510
Não	37 (37,8)	5 (29,4)	42 (36,5)	1,00			
Sim	61 (62,2)	12 (70,6)	73 (63,5)	1,46	0,48	4,46	
Hb pré op g/dL	(N = 145)	(N = 35)	(N = 180)	1,18	0,97	1,45	0,101**
Média ± DP	12,1 ± 1,9	12,7 ± 2,1	12,2 ± 2				
Mediana (p25; p75)	12,4 (11; 13,4)	12,9 (11,1; 14)	12,5 (11; 13,5)				
PCR 3º dia mg/dL	(N = 143)	(N = 34)	(N = 177)	1,01	1,01	1,02	<0,001**
Média ± DP	145,49 ± 72,67	215,35 ± 74,47	158,91 ± 77,86				
Mediana (p25; p75)	135 (93; 185)	217 (156,25; 281)	152 (99,5; 210,5)				
Albumina g/dL	(N = 103)	(N = 26)	(N = 129)	1,18	0,75	1,86	0,472**
Média ± DP	4 ± 0,8	4,2 ± 1	4,1 ± 0,9				
Mediana (p25; p75)	4,1 (3,6; 4,5)	4,2 (3,8; 4,6)	4,1 (3,7; 4,5)				

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney.

Quanto aos exames radiológicos pré-operatórios, constatou-se que os pacientes com FP apresentaram parênquima pancreático com espessura maior e atenuação do parênquima na fase sem contraste da TC mais elevada, apesar de essa última diferença não ter atingido valor de significância menor do que 5% (Tabelas 6 e 7). Pacientes com ducto pancreático principal ≤ 3 mm apresentaram maior incidência de FP.

Tabela 6 - Análise univariada - medidas radiológicas

Variável	Fístula pancreática		Total	OR	IC (95%)		p
	Não	Sim			Inferior	Superior	
Diâmetro do ducto, n (%)							0,002
≤ 3 mm	62 (45,6)	26 (74,3)	88 (51,5)	3,45	1,50	7,91	
> 3 mm	74 (54,4)	9 (25,7)	83 (48,5)	1,00			
Espessura do Parênquima, cm	(N = 136)	(N = 35)	(N = 171)	2,01	1,03	3,92	0,039**
Média ± DP	1,9 ± 0,6	2,1 ± 0,5	1,9 ± 0,6				
Mediana (p25; p75)	1,8 (1,5; 2,4)	2,2 (1,7; 2,5)	1,9 (1,5; 2,4)				
Ducto/parênquima	(N = 136)	(N = 35)	(N = 171)	0,06	0,01	0,59	0,007**
Média ± DP	0,28 ± 0,22	0,18 ± 0,19	0,26 ± 0,22				
Mediana (p25; p75)	0,19 (0,11; 0,44)	0,12 (0,07; 0,18)	0,16 (0,11; 0,4)				
TC Atenuação sem contraste, Un. Hou.	(N = 122)	(N = 32)	(N = 154)	1,04	1,00	1,08	0,071**
Média ± DP	32,2 ± 16,3	37,7 ± 9,9	33,3 ± 15,3				
Mediana (p25; p75)	34 (27; 42)	40 (33,5; 44)	36 (28; 43)				
Diâmetro AP na região umbilical, cm	(N = 136)	(N = 35)	(N = 171)	1,00	0,91	1,11	0,946**
Média ± DP	23,1 ± 3,6	23,2 ± 3,7	23,1 ± 3,6				
Mediana (p25; p75)	23 (20,2; 25,4)	24 (21; 25,8)	23 (20,9; 25,4)				
Diâmetro latero-lateral na cicatriz umbilical, cm	(N = 136)	(N = 35)	(N = 171)	1,02	0,92	1,14	0,715**
Média ± DP	31,7 ± 3,5	32 ± 3,4	31,8 ± 3,4				
Mediana (p25; p75)	31,3 (30; 34)	32 (30; 34,2)	32 (30; 34)				
AP/LL	(N = 136)	(N = 35)	(N = 171)	0,45	0,00	46,24	0,740**
Média ± DP	0,73 ± 0,08	0,72 ± 0,08	0,73 ± 0,08				
Mediana (p25; p75)	0,71 (0,68; 0,78)	0,72 (0,68; 0,78)	0,72 (0,68; 0,78)				
LL/AP	(N = 136)	(N = 35)	(N = 171)	1,72	0,14	21,26	0,674**
Média ± DP	1,39 ± 0,14	1,4 ± 0,17	1,39 ± 0,15				
Mediana (p25; p75)	1,4 (1,29; 1,48)	1,39 (1,28; 1,48)	1,39 (1,29; 1,48)				
TC Arterial, Un. Hou.	(N = 116)	(N = 29)	(N = 145)	1,01	0,99	1,03	0,244**
Média ± DP	89,2 ± 28,7	96 ± 25,1	90,6 ± 28,1				
Mediana (p25; p75)	93 (77; 107)	94 (83; 111)	93 (77; 107)				
TC Portal, Un. Hou.	(N = 124)	(N = 31)	(N = 155)	1,01	0,99	1,03	0,355**
Média ± DP	89,6 ± 23,9	93,8 ± 15,5	90,5 ± 22,5				
Mediana (p25; p75)	91 (78; 101)	94 (81; 102)	92 (80; 101)				
TC Equilíbrio, Un. Hou.	(N = 115)	(N = 28)	(N = 143)	1,01	0,98	1,03	0,551**
Média ± DP	75,5 ± 19,8	77,8 ± 14	75,9 ± 18,8				
Mediana (p25; p75)	76 (68; 85)	78 (70; 87,5)	77 (68; 86)				
TC ART/Sem	(N = 119)	(N = 31)	(N = 150)	0,98	0,84	1,14	0,806**
Média ± DP	2,7 ± 2,9	2,6 ± 1,1	2,7 ± 2,6				
Mediana (p25; p75)	2,6 (2,2; 3,1)	2,5 (2; 3,2)	2,6 (2,2; 3,2)				
TC Port/sem	(N = 121)	(N = 32)	(N = 153)	0,98	0,89	1,09	0,762**
Média ± DP	2,9 ± 4,8	2,7 ± 1,2	2,9 ± 4,3				
Mediana (p25; p75)	2,5 (2,2; 3,3)	2,4 (2; 2,9)	2,5 (2,2; 3,2)				
TC Equi/sem	(N = 119)	(N = 31)	(N = 150)	0,97	0,85	1,11	0,644**
Média ± DP	2,5 ± 4,2	2,1 ± 1,4	2,4 ± 3,8				
Mediana (p25; p75)	2,1 (1,7; 2,8)	1,9 (1,7; 2,3)	2 (1,7; 2,6)				

continua

conclusão

Variável	Fístula pancreática		Total	OR	IC (95%)		p
	Não	Sim			Inferior	Superior	
RM Sinal em T1 sem contraste	(N = 33)	(N = 12)	(N = 45)	1,00	1,00	1,00	0,243**
Média ± DP	559 ± 309,3	700,7 ± 462,1	596,8 ± 356,3				
Mediana (p25; p75)	469 (360,5; 612)	526 (336,8; 966,3)	493 (360,5; 672)				
RM Arterial Precoce	(N = 17)	(N = 6)	(N = 23)	1,00	1,00	1,00	0,127**
Média ± DP	739,1 ± 508,3	1578,8 ± 1115	958,2 ± 782,7				
Mediana (p25; p75)	547 (407,5; 906,5)	1434,5 (535; 2528,5)	587 (417; 1424)				
RM Arterial Tardio	(N = 31)	(N = 10)	(N = 41)	1,00	1,00	1,00	0,375**
Média ± DP	958 ± 554,5	1167,5 ± 872,7	1009,1 ± 640,5				
Mediana (p25; p75)	745 (580; 1160)	795,5 (597; 1760,3)	792 (590,5; 1195)				
RM Portal	(N = 31)	(N = 11)	(N = 42)	1,00	1,00	1,00	0,377**
Média ± DP	1012,7 ± 538,3	1204,2 ± 790,5	1062,9 ± 609,7				
Mediana (p25; p75)	869 (721; 1148)	854 (782; 1511)	866 (725,5; 1195,5)				
RM Equilíbrio	(N = 30)	(N = 11)	(N = 41)	1,00	1,00	1,00	0,462**
Média ± DP	909,9 ± 623,7	1085 ± 786	956,9 ± 665,3				
Mediana (p25; p75)	748 (592,5; 968,3)	680 (627; 1465)	723 (600; 1021)				
RM Precoce/T1	(N = 23)	(N = 8)	(N = 31)	1,87	0,59	5,93	0,292**
Média ± DP	1,04 ± 0,72	1,38 ± 0,92	1,13 ± 0,78				
Mediana (p25; p75)	1,11 (0; 1,52)	1,53 (0,36; 2,06)	1,4 (0; 1,54)				
RM Tardio/T1	(N = 31)	(N = 11)	(N = 42)	0,39	0,09	1,62	0,186**
Média ± DP	1,75 ± 0,46	1,51 ± 0,68	1,69 ± 0,53				
Mediana (p25; p75)	1,68 (1,49; 2,01)	1,64 (1,43; 1,92)	1,67 (1,47; 1,94)				
RM portal/t1	(N = 31)	(N = 11)	(N = 42)	0,58	0,15	2,21	0,429**
Média ± DP	1,92 ± 0,61	1,76 ± 0,5	1,88 ± 0,58				
Mediana (p25; p75)	1,74 (1,47; 2,08)	1,74 (1,52; 2,12)	1,74 (1,51; 2,09)				
RM Equi/T1	(N = 30)	(N = 11)	(N = 41)	0,63	0,16	2,51	0,518**
Média ± DP	1,67 ± 0,55	1,55 ± 0,48	1,64 ± 0,53				
Mediana (p25; p75)	1,53 (1,19; 2,07)	1,5 (1,25; 1,79)	1,5 (1,22; 1,99)				

Teste qui-quadrado; ** Teste t-Student; Un. Hou. – unidades Hounsfield

Entre as variáveis intraoperatórias, apenas o tempo cirúrgico mais prolongado e a drenagem externa do ducto pancreático principal tiveram relação com a incidência de FP (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise univariada - variáveis intraoperatórias

Variável	Fístula pancreática		Total	OR	IC (95%)		p
	Não	Sim			Inferior	Superior	
Cirurgia, n (%)							0,177
DPT	104 (71,7)	21 (60)	125 (69,4)	1,00			
GDP	41 (28,3)	14 (40)	55 (30,6)	1,69	0,79	3,64	
Tempo de SO, min	(N = 145)	(N = 35)	(N = 180)	1,01	1,00	1,01	0,009**
Média ± DP	321,6 ± 76,6	363,1 ± 109,6	329,6 ± 85,3				
Mediana (p25; p75)	320 (280; 360)	340 (310; 420)	320 (280; 360)				
Laparoscópica, n (%)							0,737*
Não	134 (92,4)	32 (91,4)	166 (92,2)	1,00			
Sim	11 (7,6)	3 (8,6)	14 (7,8)	1,14	0,30	4,33	
Transfusão, n (%)							0,274
Não	117 (80,7)	31 (88,6)	148 (82,2)	1,00			
Sim	28 (19,3)	4 (11,4)	32 (17,8)	0,54	0,18	1,65	
Ressecção vascular, n (%)							0,532*
Não	129 (89)	33 (94,3)	162 (90)	1,00			
Sim	16 (11)	2 (5,7)	18 (10)	0,49	0,11	2,23	
Dreno no Wirsung, n (%)							0,015*
Não	107 (89,9)	21 (70)	128 (85,9)	1,00			
Sim	12 (10,1)	9 (30)	21 (14,1)	3,82	1,43	10,21	
Reconstrução em dupla alça, n (%)							0,310*
Não	13 (9)	1 (2,9)	14 (7,8)	1,00			
Sim	132 (91)	34 (97,1)	166 (92,2)	3,35	0,42	26,50	
Sangramento, ml	(N = 66)	(N = 15)	(N = 81)	1,000	0,999	1,002	0,594£
Média ± DP	587,1 ± 370,4	650 ± 369,8	598,8 ± 368,8				
Mediana (p25; p75)	500 (300; 800)	500 (400; 800)	500 (300; 800)				
Cristaloide, ml	(N = 142)	(N = 34)	(N = 176)	1,000	1,000	1,000	0,737£
Média ± DP	4997,5 ± 1467,9	5011,8 ± 1918,6	5000,3 ± 1559				
Mediana (p25; p75)	5000 (4000; 6000)	4500 (4000; 5500)	5000 (4000; 6000)				
Coloide, ml	(N = 105)	(N = 19)	(N = 124)	1,000	0,999	1,001	0,653£
Média ± DP	453,3 ± 458,1	542,1 ± 534,7	466,9 ± 469,3				
Mediana (p25; p75)	500 (25; 1000)	500 (0; 1000)	500 (0; 1000)				
Diurese, ml	(N = 135)	(N = 31)	(N = 166)	1,000	0,999	1,001	0,693£
Média ± DP	913 ± 520,7	945,2 ± 490,6	919 ± 513,9				
Mediana (p25; p75)	800 (600; 1200)	800 (600; 1200)	800 (600; 1200)				
Noradrenalina, n (%)							0,895
Não	123 (84,8)	30 (85,7)	153 (85)	1,00			
Sim	22 (15,2)	5 (14,3)	27 (15)	0,93	0,33	2,66	
Lactato inicial, mg/dL	(N = 129)	(N = 30)	(N = 159)	1,03	0,97	1,09	0,377**
Média ± DP	15,7 ± 6,2	16,8 ± 6,5	15,9 ± 6,3				
Mediana (p25; p75)	14 (11; 19)	15 (11,8; 21)	15 (11; 19)				
Lactato final, mg/dL	(N = 138)	(N = 33)	(N = 171)	1,02	0,98	1,06	0,287**
Média ± DP	20,6 ± 9,8	22,6 ± 10,3	21 ± 9,9				
Mediana (p25; p75)	18 (14; 25)	19 (15; 28,5)	18 (14; 25)				
SVO ₂ inicial, %	(N = 93)	(N = 26)	(N = 119)	1,00	0,96	1,03	0,915**
Média ± DP	75,8 ± 12,5	75,5 ± 10,3	75,7 ± 12				
Mediana (p25; p75)	77 (72; 84)	78 (69,9; 82)	77 (72; 83)				
SVO ₂ final, %	(N = 112)	(N = 29)	(N = 141)	0,96	0,91	1,02	0,183**
Média ± DP	77,3 ± 7,2	75,3 ± 7,5	76,9 ± 7,3				
Mediana (p25; p75)	77,5 (72; 83)	75 (71; 79,5)	77 (72; 83)				

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney.

Para o modelo de análise multivariada, foram selecionadas as seguintes variáveis que atingiram nível de significância inferior a 10% e que apresentavam grande relevância clínica de acordo com os investigadores: idade, sexo, IMC, diagnóstico, perda de peso maior que 10%, tempo cirúrgico, diâmetro do ducto pancreático ≤ 3 mm, espessura do parênquima pancreático e atenuação do parênquima pancreático na fase não contrastada da TC. O resultado da análise multivariada, após aplicação do método *stepwise backward* com critério de entrada e saída das variáveis com 5% de nível de significância para seleção do modelo final, está demonstrado na Tabela 8. Sexo masculino (OR = 2,89), IMC elevado (OR = 1,14) e ducto pancreático de calibre ≤ 3 mm (OR = 3,52) foram fatores de risco para FP, ao passo que a perda de peso se mostrou fator protetor para essa complicação (OR 0,16).

Tabela 8 - Análise multivariada - medidas-resultado

Variável	OR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Sexo (masculino)	2,89	1,16	7,18	0,022
IMC (kg/m ²)	1,14	1,03	1,26	0,016
Perda de peso	0,16	0,05	0,56	0,004
Diâmetro do ducto ($\leq 0,3$ mm)	3,52	1,34	9,26	0,011

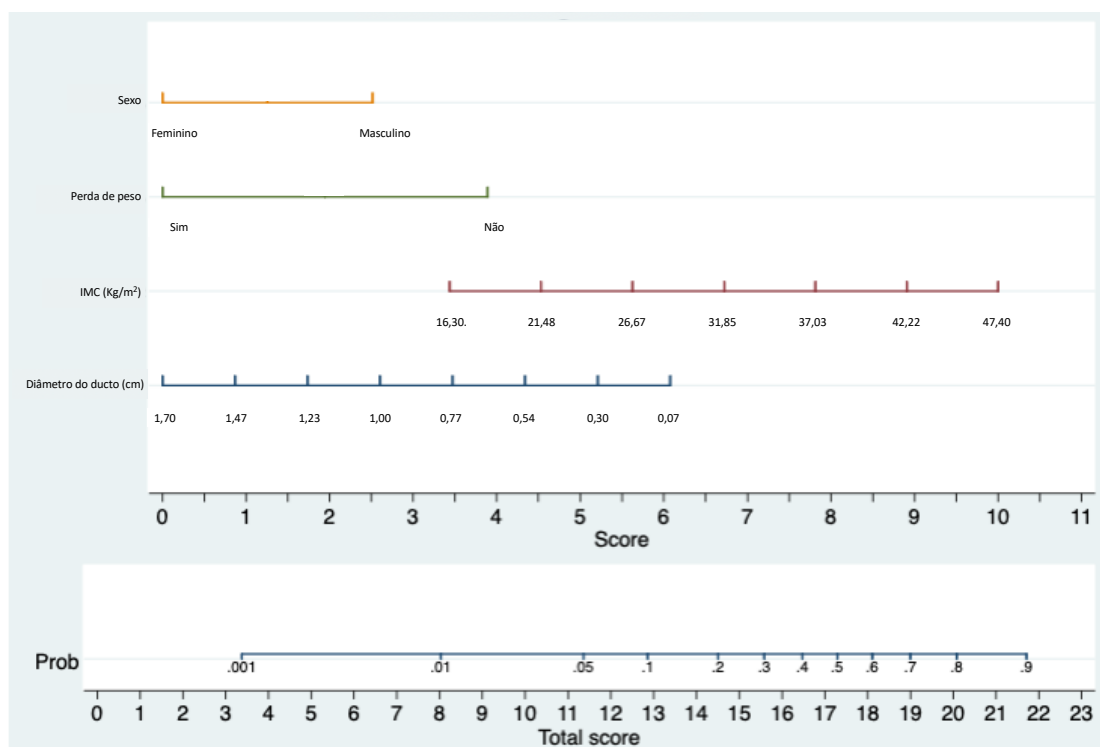
Regressão logística múltipla com critério de seleção *stepwise backward*.

Com base no resultado da análise multivariada, desenvolveu-se um escore de risco logístico de acordo com a fórmula a seguir, cujo resultado varia de 0 a 1 e expressa a probabilidade da ocorrência de FP:

$$\text{Prob}(\text{fístula pancreática}) = \exp[-3,504 + 1,249*(\text{sexo masculino}) - 1,1933*(\text{perda de peso}) - 1,851*(\text{diâmetro do ducto}) + 0,105*(\text{IMC})]/[1+\exp(\dots)].$$

O nomograma (Gráfico 1) integra as variáveis independentes identificadas na análise multivariada e é a representação gráfica do modelo de escore logístico.

Gráfico 1 - Nomograma para predizer risco de FP no pós-operatório de DPT



Esse escore foi aplicado na coorte de validação, composta por 82 pacientes operados na mesma instituição de fevereiro de 2016 a dezembro de 2018. A incidência de FP foi de 25,5% nessa coorte. O desempenho do teste foi aferido através do gráfico de plotagem (Gráfico 2) e da curva ROC (Gráfico 3).

Tabela 9 - Coorte de validação do escore (n = 82)

Variáveis	(n = 82)	
Idade (anos)	59,83	±12,66
Sexo Masculino n (%)	40 (48,8%)	
Diagnóstico n (%)		
Adenocarcinoma de Pâncreas	13 (15,9%)	
Neoplasia de Papila	34 (41,5%)	
Colangiocarcinoma Distal	8 (9,8%)	
PNET	7 (8,5%)	
Neoplasias Císticas	15 (18,3%)	
Adenocarcinoma de Duodeno	4 (4,9%)	
Pancreatite Crônica	1 (1,2%)	
Perda de peso >10% n (%)	40 (49%)	
IMC (kg/m ²)	25,10	±5,41
Diâmetro ducto (mm)	2,20	±2,52
Ducto ≤3 mm n (%)	47 (57,3%)	

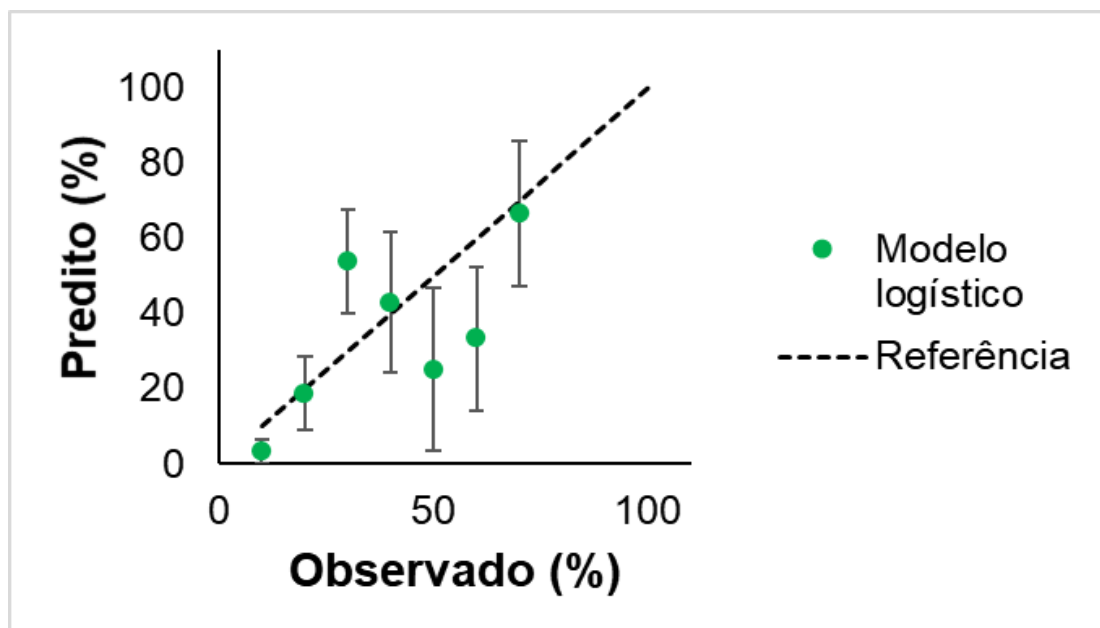
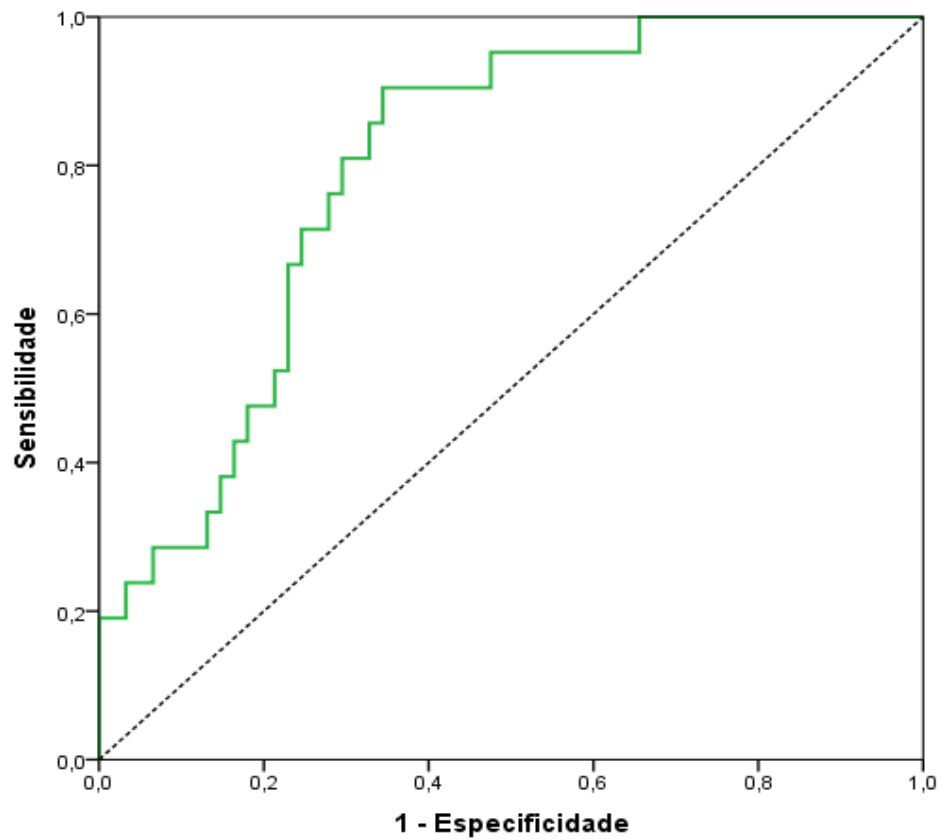
Gráfico 2 - Plotagem do modelo logístico

Gráfico 3 - Curva ROC do desempenho do modelo logístico

Modelo	AUC	IC (95%)	
		Inferior	Superior
Modelo logístico	0,798	0,700	0,896

5 DISCUSSÃO

Esta tese avaliou os fatores de risco relacionados à incidência de FP no pós-operatório de DPTs. Os fatores de risco independentes identificados pelo modelo de análise multivariada foram os seguintes: sexo masculino, IMC mais elevado, ducto pancreático com diâmetro ≤ 3 mm. A perda de peso pré-operatória maior do que 10% do peso corporal total foi fator protetor para ocorrência de FP. Com os resultados dessa análise, elaborou-se um escore de risco logístico pré-operatório, expresso graficamente por meio de um nomograma e, posteriormente, validou-se o escore internamente.

Este não é o primeiro estudo a desenvolver escore de risco para prever a ocorrência das FP^{30,34,35,37,43,60,66}. Yamamoto *et al.*⁶⁰ também desenvolveram um escore de risco pré-operatório, utilizando cinco variáveis, duas clínicas (gênero e diagnóstico de câncer de pâncreas) e três radiológicas (diâmetro do ducto dividido pela espessura do parênquima, envolvimento da veia porta e diâmetro anteroposterior da cavidade abdominal). Utilizando os coeficientes de regressão do modelo logístico, criou-se um escore de risco aditivo que varia de 0 a 7 pontos. No entanto, não é possível calcular a probabilidade de ocorrência de fístula, mas apenas distinguir pacientes de alto e baixo risco. A performance desse escore não foi adequada em estudo de validação externa, que demonstrou uma área sob a curva de 0,61 com IC 95% de 0,42 a 0,80⁵⁹.

Estudando apenas variáveis pré-operatórias, Roberts *et al.*³⁴ identificaram apenas duas variáveis de risco independentes: IMC e diâmetro do ducto pancreático (aferido em exames de TC), o que permitiu desenvolver um escore de risco logístico e, portanto, estimar a probabilidade de haver FPs. Apesar da boa performance tanto na validação interna, quanto na externa⁵⁹, o escore é de difícil cálculo, pois exige uso de formas complexas, calculadas apenas em programas de estatística. Além disso, os autores não fizeram qualquer tentativa de avaliar a composição ou consistência do parênquima pancreático, característica identificada como importante para o desenvolvimento de FP em vários estudos^{30,35-41}.

O escore de risco para FP mais citado na literatura é aquele desenvolvido por Callery *et al.*³⁰. Após análise multivariada, que incluiu fatores pré, intra e pós-operatórios, chegou-se a um modelo com quatro variáveis independentes: o diâmetro do ducto pancreático principal, aferido no intraoperatório e utilizado em categorias (≤ 1 mm, 2 – 4 mm e > 5 mm); a textura do parênquima (avaliada de forma subjetiva pelo cirurgião); o diagnóstico anatomopatológico diferente de adenocarcinoma de pâncreas; e o sangramento durante a cirurgia. Os autores formularam um escore aditivo, de acordo com os coeficientes de associação desses quatro fatores, e os indivíduos foram classificados em risco insignificante, baixo, intermediário e alto, de forma que o escore perdia performance quanto maior o risco atribuído. É pouco compreensível considerar sangramento durante a cirurgia como fator de risco em si, mas, sim, como reflexo de maior dificuldade técnica do procedimento. Além disso, sabe-se que quantificar sangramento é

difícil e apresenta muita variabilidade. Portanto, não é sequer um bom marcador para performance e desfechos pós-operatórios⁶⁷. Por isso, alguns autores propuseram modificações e excluíram o sangramento como fator de risco^{35,68-70}. Apesar da boa performance, inclusive em estudo de validação externa⁵⁹, seu ponto fraco é sua inaplicabilidade pré-operatória, de forma que não se pode utilizá-lo para selecionar pacientes de alto risco para estudos de medidas que previnam as FPs ou para alterar condutas clínicas, como prescindir de drenos abdominais em casos com risco muito baixo⁷⁰.

Mungroop *et al.*³⁵ modificaram o escore de Callery *et al.*³⁰ ao excluírem sangramento e patologia e incluírem gênero no modelo final de análise multivariada. Diferentemente de Callery *et al.*³⁰, os autores utilizaram escore logístico, cujo resultado é a probabilidade da ocorrência de FP, e o tornaram disponível em calculadora on-line. Kantor *et al.*⁶⁶ obtiveram resultados similares com a análise de dados do *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) para derivação de um escore que utilizou gênero, IMC, diâmetro do ducto e textura da glândula como fatores de risco para FP e, também, dosagem de bilirrubina sérica aumentada como fator de proteção.

Estimar o risco de FP é relevante, pois essa é a principal complicação em pós-operatórios de DPTs, com graves impactos no curso da internação¹¹⁻¹⁴, aumento dos custos⁷¹ e com prejuízo ao prognóstico oncológico de doentes com neoplasias malignas⁷². Portanto, predizer a ocorrência dessa complicação é fundamental para que cirurgiões e pacientes compreendam de forma adequada os riscos desses procedimentos complexos, o que é importante, sobretudo, em pacientes com

performance clínica limítrofe ou naqueles com doenças benignas, como neoplasias císticas do pâncreas.

Estratificar o risco de FP é também importante para o desenvolvimento de estudos sobre estratégias de prevenção dessa morbidade. Pacientes com risco negligenciável ou baixo não deveriam ser incluídos nos estudos, pois seriam necessários muitos participantes para ocorrência do número adequado de desfechos. Talvez, por isso, até hoje não haja consenso sobre estratégias para mitigar essa complicação, já que a maior parte das pesquisas não realizou essa distinção. Estimar o risco de FP no pré-operatório também é importante para fins de ensino, pois ajuda a selecionar adequadamente pacientes a serem operados por cirurgiões em formação, já que a experiência é importante nos desfechos de anastomoses pancreatojejunais de alto risco⁷³.

Um obstáculo ao desenvolvimento de escores pré-operatórios é a avaliação da textura do parênquima pancreático. Diversos estudos associaram parênquima mole com maior risco de FP^{30,35-41}. No entanto, essa avaliação é absolutamente subjetiva e só pode ser realizada durante o ato cirúrgico. Alguns autores tentaram avaliar de forma objetiva a consistência do parênquima pancreático, como Gajoux *et al.*⁴³, que elaboraram um escore de risco para FP com duas variáveis anatomopatológicas: infiltração gordurosa e fibrose do parênquima. No entanto, sua aplicabilidade é limitada, visto que o risco só será conhecido alguns dias após o procedimento. A maior parte dos autores, não obstante, tentou avaliar a textura do parênquima no pré-operatório, utilizando TC ou RM⁷⁴⁻⁸¹, assim como neste estudo.

Em estudo publicado em 2013, que utilizou apenas variáveis pré-operatórias, Roberts *et al.*⁷⁶ constataram que pacientes com FP apresentavam maior atenuação do parênquima pancreático na fase não contrastada da TC, mas isso não foi estatisticamente significativo na análise multivariada, achados estes ratificados por Hong *et al.*⁸¹. Tang *et al.*⁷⁴ constataram que, além de maior atenuação do parênquima na fase não contrastada em estudo de TC, os pacientes com FP apresentam maior razão entre atenuação nas fases arterial e venosa e, então, os autores propuseram modificar os escores de Callery *et al.*³⁰ e Mungroop *et al.*³⁵, substituindo a textura do parênquima pela razão estudada, elaborando, assim, um escore pré-operatório. Hashimoto *et al.*⁷⁸ correlacionaram o padrão da contrastação do parênquima com a histologia, demonstrando que pâncreas com pouca fibrose se contrastam mais rapidamente na fase arterial e têm queda rápida da atenuação (*washout*), ao passo que pâncreas com fibrose apresentam contrastação mais lenta e retêm o contraste por mais tempo. Esse padrão de contrastação mais lenta teve associação com maior diâmetro do ducto e textura endurecida do parênquima. Lee *et al.*⁸² utilizaram RM para avaliar a infiltração de gordura no parênquima e verificaram que havia relação com a queda do sinal nas diferentes fases das imagens ponderadas em T1.

No presente trabalho, estudou-se a textura do parênquima pancreático com análise dos seguintes exames de imagem: RM e TC. Foram obtidos não apenas as medidas de atenuação do parênquima nas TCs em diferentes fases do contraste, mas também a razão entre os valores obtidos. Apenas a atenuação do parênquima pancreático na fase não contrastada

correlacionou-se com a incidência de FP na análise univariada e foi incluída a análise multivariada, porém não houve significância estatística, sendo excluída do modelo final. As medidas de sinal do parênquima na RM, bem como as razões entre elas, não apresentaram correlação com FP na análise univariada, e devido à perda substancial de dados, foram desconsideradas para outras análises.

Este estudo avaliou a associação entre diversas variáveis pré, intra e pós-operatórias com FP e, após análise multivariada, constatou-se que o ducto pancreático com diâmetro ≤ 3 mm, IMC mais elevado e sexo masculino são fatores de risco, e perda de peso $\geq 10\%$ um fator de proteção para FP.

Diversos autores identificaram a associação entre o menor diâmetro do ducto pancreático principal e a FP, ora avaliando-o no intraoperatório, após a secção do colo pancreático^{30,31}, ora no pré-operatório, em exames de imagens³²⁻³⁵. Existe boa correlação entre ambos os métodos, sem diferenças significativas observadas entre eles⁸³. Alguns autores utilizaram o diâmetro do ducto de forma categórica^{30,41,66} e outros como variável contínua^{34,35,74,76}. Conjectura-se que ductos pancreáticos mais finos sejam fatores de risco para FP, pois estão relacionados a menor grau de fibrose do parênquima³⁷, tornando a anastomose pancreatojejunal tecnicamente mais difícil. Este estudo mediu o diâmetro do ducto pancreático principal em exames de imagem pré-operatórios e utilizou-o como variável dicotômica com valor de corte de 3 mm, correspondente ao limite da normalidade, para fins da análise múltipla, pois isso permite melhor performance da variável⁸⁴.

Uma vez que a análise mostrou que diâmetro ≤ 3 mm é um fator independente para FP, incluiu-se a variável no nomograma de forma contínua, pois isso torna o escore mais preciso e permite melhor visualização gráfica de seu impacto no risco total de FP.

Este não é o primeiro estudo a demonstrar que IMC mais elevado está associado a maior risco de FP em pós-operatórios de DPTs. Alguns autores apenas relatam que pacientes com FP apresentam maior IMC. Como o presente estudo, alguns utilizam os valores de corte pré-determinados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para diagnóstico de sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) e obesidade (IMC > 30 kg/m²), e outros determinam um valor de corte através do uso de uma curva ROC^{31,33,39,42,43}, o que aparentemente é o método mais adequado. Da mesma forma que o diâmetro do ducto pancreático, utilizou-se no nomograma o IMC como variável contínua, de forma que ficasse visualmente claro o impacto desta no risco global de FP.

Sexo masculino está associado à maior incidência de complicações cirúrgicas em diversos procedimentos abdominais, como pancreatectomias, esofagectomias e colectomias^{43,60,66,85-87}, porém os mecanismos responsáveis por isso são pouco compreendidos. Uma das hipóteses para esse fenômeno é a distribuição da gordura corpórea, que, em homens, é predominantemente visceral⁸⁸. Tentou-se, neste estudo, discriminar não apenas a presença de gordura visceral através de medidas dos diâmetros anteroposterior e laterolateral, mas também a razão entre eles, porém não houve associação entre esses parâmetros e maior incidência de FP.

Tranchart *et al.*⁷⁵ correlacionaram a incidência de FP à maior gordura visceral aferida em corte axial da TC, no entanto, o método utilizado foi trabalhoso, pois exigia o desenho manual de toda área da gordura visceral, calculada posteriormente em um programa de computador específico. Yamamoto *et al.*⁶⁰ utilizaram, com sucesso, a medida anteroposterior do abdômen, desde a face anterior da coluna até a bainha posterior do reto, demonstrando que, quando essa medida é superior a 65 mm, existe maior risco de FP, porém não se sabe a validade para populações não orientais.

Apesar de a perda de peso estar associada à maior taxa de complicações em procedimentos, como colectomias⁸⁹, gastrectomia⁹⁰, esofagectomia⁹¹ e, inclusive, DPTs⁹²⁻⁹⁴, identificou-se, neste estudo, que esse é um fator de proteção para ocorrência de FP, assim como o fizeram Wellner *et al.*³³ e Ellis *et al.*³⁷. Perda de peso é bastante comum em pacientes com câncer de pâncreas, pois está associada a mal prognóstico oncológico⁹⁵ e é causada por disabsorção⁹⁶ secundária à insuficiência exócrina do pâncreas. A incidência de insuficiência exócrina é muito alta em pacientes com câncer de pâncreas⁹⁷, piorando com passar dos meses⁹⁸ é a perda de ácinos pancreáticos⁹⁹. Portanto, existe um processo de perda progressiva do parênquima, o que poderia explicar a menor incidência de FP em pacientes com perda de peso superior a 10%.

Análises multivariadas não devem ser utilizadas como *pescaria*, portanto não é adequado incluir no modelo qualquer variável que tenha atingido significância na análise univariada, tampouco se deve excluir alguma que seja sabidamente importante para o desfecho estudado. Seria até possível incluir no

modelo final qualquer variável desejada, no entanto, se esta não for um fator de risco independente, seu efeito será muito pequeno¹⁰⁰. A quantidade de variáveis a serem incluídas em um modelo também depende do tamanho da amostra e do número de eventos com desfechos binários, no caso deste estudo, a quantidade de doentes com FP⁸⁴. Utilizando-se milhares de casos, pode-se incluir dezenas de variáveis no modelo de análise multivariada¹⁰⁰, desde que não sejam muito correlacionadas, caso contrário, haverá interferência e uma poderá anular o efeito da outra⁸⁴.

Foram nove as variáveis utilizadas para construção do modelo com finalidade de determinar os fatores de risco independentes para FP: idade, sexo, IMC, diagnóstico, perda de peso superior a 10%, tempo de cirurgia, diâmetro do ducto pancreático ≤ 3 mm, espessura do parênquima pancreático e atenuação do parênquima na fase não contrastada da TC.

Pacientes idosos apresentam atrofia progressiva do parênquima, com diminuição da secreção pancreática¹⁰¹. Isso poderia ser, portanto, um fator de proteção para fístula, o que não se confirmou após análise multivariada. Sexo^{43,60,66,85-87} e IMC^{31,33,39,42,43} são variáveis relevantes para ocorrência de FP, o que se confirmou após análise múltipla. Pode-se dizer, inclusive, que ambas são complementares, visto que homens apresentam distribuição mais central do excesso de gordura e existe correlação entre obesidade central e FP⁷⁵.

Vários autores correlacionaram diagnósticos diferentes de adenocarcinoma do pâncreas com maior incidência de FP^{30,60,69,83}. Por isso, julgou-se importante incluir essa variável no modelo de análise múltipla, mas

é importante ressaltar que naqueles estudos a maioria dos pacientes tinha câncer de pâncreas, ao passo que, neste, o diagnóstico mais frequente foi de neoplasia de papila duodenal. Incluiu-se, no modelo, o tempo da cirurgia, pois esse é um marcador de dificuldade do procedimento¹⁰². No entanto, isso não foi estatisticamente significativo após análise multivariada. Incluiu-se, também, na análise múltipla a espessura do parênquima pancreático, que guarda alguma relação com volume do pâncreas remanescente. No entanto, isso não foi significativo após o ajuste para as demais variáveis¹⁰³.

Não foram utilizadas na análise múltipla todas variáveis que alcançaram nível de significância menor do que 10% na análise preliminar, isso porque o tamanho da amostra de pacientes com FP limitou a quantidade de fatores que poderiam ser incluídos no modelo⁸⁴. Apesar de ser fator de proteção para FP para alguns autores⁶⁶, a história progressiva de icterícia foi desconsiderada para o modelo de risco da análise múltipla, pois poderia haver sobreposição com o diagnóstico, que é uma variável mais consistente. A alteração do metabolismo da glicose é um fenômeno precoce no câncer de pâncreas, causado pela perda do parênquima¹⁰⁴. Alguns autores consideraram o diabetes um fator de proteção para FP^{105,106}. No entanto, neste estudo, o critério diagnóstico de diabetes não foi aquele adotado pela OMS, mas, sim, o relato do paciente, portanto com baixa confiabilidade. Além disso, diabetes ocorre por alterações progressivas do parênquima pancreático⁹⁸, portanto apresenta mecanismo fisiopatológico semelhante à perda de peso, então, optou-se pela variável com melhor consistência dos dados.

A FP não é uma complicação decorrente apenas de fatores de risco pré ou intraoperatórios. Iida *et al.*¹⁰⁷ demonstraram que ocorre edema do parênquima em pacientes com FP e maiores níveis séricos de proteína C reativa no terceiro dia pós-operatório. Este último também foi um achado deste estudo. Isso sugere que existe um processo inflamatório no pós-operatório precoce que contribui para a fisiopatologia da fístula. Bassi *et al.* correlacionaram a incidência de FP com dosagem de amilase no líquido do dreno no primeiro dia PO¹⁰⁸, e outros autores à elevação de amilase sérica no pós-operatório imediato^{109,110}, o que também se constatou neste estudo, demonstrando que esse é um processo precoce na fisiopatologia das FPs. Talvez seja por isso que muitos pacientes considerados de alto risco pelos diferentes escores não apresentem FP, pois os fatores de risco isoladamente não são os únicos responsáveis pela fisiopatologia dessa morbidade. Portanto, a maioria dos escores têm perda de performance quanto maior o risco estimado.

Desconsiderou-se a análise de variáveis com perda de dados superior a 20%, porém apenas os dados referentes ao sinal do parênquima nos exames de RM correspondiam a esse critério. Do modelo final da análise multivariada, apenas a atenuação do parênquima tinha perda de dados próxima a 20%. Não se utilizou nenhuma ferramenta para ajustar a análise pelos dados perdidos, porém, como o modelo de risco desenvolvido apresentou boa performance, não se fez necessária a correção, mesmo porque a atenuação do parênquima é uma variável pouco reprodutível, com maior variância entre diferentes observadores⁸¹ do que os quatro fatores incluídos no modelo final.

O método escolhido para seleção dos fatores de risco do modelo final foi o *stepwise backward*, que consiste em análise múltipla com saída progressiva das variáveis não relevantes. Utilizou-se essa ferramenta, em vez do método *forward*, pois ela permite a análise de todo o modelo, diminuindo o ruído causado pela colinearidade das variáveis⁸⁴.

Nomogramas foram inventados em 1884 por um engenheiro francês⁸⁴ e são ferramentas que permitem realizar cálculos complexos sem uso de computadores ou calculadoras, permitindo que o cirurgião estime o risco de FP prontamente no consultório. Além disso, como são a representação gráfica do escore de risco, possibilitam melhor compreensão sobre o impacto de cada uma das variáveis no risco global. You et al. desenvolveram um nomograma para prever a ocorrência de FP com variáveis intra e pré-operatórias. Duas dessas variáveis também foram utilizadas no escore do presente estudo: IMC e diâmetro do ducto pancreático. No entanto, existiam algumas inconsistências nos dados relatados, inclusive com discrepâncias entre conteúdo dos textos e tabelas, além de critério pouco claro, como o do diagnóstico do tumor primário⁸³.

A validação interna mediante curva ROC demonstrou que o nomograma desenvolvido neste estudo apresentou boa performance diagnóstica em prever a ocorrência de FP, com uma área sob a curva (AUC) de 0,798 (IC 95% [0,7 – 0,896]). Testes diagnósticos com AUC maiores do que 50% apresentam capacidade discriminatória; aqueles com áreas maiores do que 70% são aceitáveis; e os maiores do que 80% apresentam excelente performance diagnóstica¹¹¹.

Este escore de risco será uma importante ferramenta para prática assistencial e recurso de pesquisa. Constituído apenas por variáveis pré-operatórias, poder-se-á aplicá-lo em consultas de planejamento terapêutico, sobretudo porque nomogramas são de fácil utilização em consultório, auxiliando médicos e pacientes a compreenderem melhor os riscos de FP, a principal complicação em DPTs. Além de melhor informação para que pacientes possam consentir sobre o procedimento, o nomograma terá impacto em condutas perioperatórias ao identificar pacientes de alto risco para utilização de estratégias que possam diminuir os riscos de FP, como a drenagem externa do ducto pancreático⁵⁸, ou orientar o manejo de drenos abdominais, realizando sua retirada precoce¹⁰⁸, ou, até mesmo, podendo prescindir desses dispositivos em doentes de baixo risco¹¹². Esse escore de risco pré-operatório também será utilizado em seleção de pacientes em futuros estudos de estratégias para prevenção de FP, pois a inclusão de pacientes com risco muito baixo para essa complicação torna necessário o recrutamento de número muito grande de voluntários.

Futuramente, este escore de risco pré-operatório deverá ser validado externamente e, posteriormente, poder-se-á desenvolver um aplicativo para dispositivos móveis ou até mesmo uma calculadora on-line que permita constante atualização de banco de dados digital.

6 CONCLUSÕES

Com base nas condições de realização deste estudo, pode-se concluir o seguinte:

- O IMC mais elevado está associado à maior risco de ocorrência de FP.
- Pacientes do sexo masculino têm maior risco para FP.
- Pacientes com ducto pancreático principal com diâmetro menor ou igual a 3 mm têm maior risco.
- Perda de peso superior a 10% do peso habitual em período de seis meses é um fator protetor para FP.

Ao analisar essas quatro variáveis em conjunto foi possível formular um escore de risco pré-operatório que permitiu estimar o risco para FP com confiabilidade e acurácia adequada.

7 ANEXO

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA


Título: ANÁLISE DAS, FÍSTULAS PANCREÁTICAS, EM PÓS OPERATÓRIO DE ,PANCREATECTOMIAS,
Pesquisador Responsável: Ricardo Jureidini **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Guilherme Naccache Namur **CAAE:** 39481914.8.0000.0068
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Orientador: Ricardo Jureidini
Instituição: HCFMUSP
Departamento: GASTROENTEROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13015
Número do Parecer: 940.582
Data da Relatoria: 28/01/2015

Apresentação do Projeto: Este é um protocolo de pesquisa sobre fístulas pancreáticas cirúrgicas
Objetivo da Pesquisa: Visa analisar suas características clinico-cirúrgicas em 200 casos já operados
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há riscos- estudo retrospectivo
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O projeto está corretamente elaborado e poderá trazer informações importantes
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Não se requer TCLE
Recomendações: Não há
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há pendências
Situação do Parecer: Aprovado
Necessita Apreciação da CONEP: Não
Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 03 de Fevereiro de 2015


Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

8 REFERÊNCIAS

1. Schnelldorfer T. The birth of pancreatic surgery: a tribute to friedrich wilhelm wandesleben. *World J Surg.* 2009;34(1):190.
2. Castillo CF, Warshaw Andrew L. Surgical pioneers of the pancreas. *Am J Surg.* 2007;194(4):S2-5.
3. Schnelldorfer T, Sarr MG. Alessandro Codivilla and the first pancreatoduodenectomy. *Arch Surg.* 2009;144(12):1179-84.
4. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg.* 1935;102(4):763-79.
5. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the whipple procedure. *Ann Surg.* 1987;206(3):358-65.
6. Crile G Jr. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet.* 1970;130(6):1049-53.
7. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg.* 1975;182(6):715-21.

8. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg.* 1993;217(5):430-8.
9. Birkmeyer JD, Finlayson SRG, Tosteson ANA, Sharp SM, Warshaw AL, Fisher ES. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 1999;125(3):250-6.
10. Gouma DJ, Geenen RCI van, Gulik TM van, Haan RJ de, Wit LT de, Busch ORC, et al. Rates of Complications and Death After Pancreaticoduodenectomy: Risk Factors and the Impact of Hospital Volume. *Ann Surg.* 2000;232(6):786–95.
11. Büchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Brit J Surg.* 2000;87(7):883-9.
12. Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, Zehetner J, Müller MW, Friess H, Büchler MW. Distal Pancreatectomy. *Ann Surg.* 2007;245(4):573-82.
13. Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Bachi V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res.* 1991;11(5):1831-48.

14. Namur GN, Dantas ACB, Jureidini R, Ribeiro TC, Ribeiro Junior U, Figueira E, Cecconello I, Bacchella T. Advanced age does not increase morbidity in pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Oncol.* 2017;9(1):11-6.
15. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8-13.
16. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P. Pancreatic Fistula Rate after Pancreatic Resection. *Digest Surg.* 2004;21(1):54-9.
17. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One Thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2006;244(1):10-5.
18. Sato N, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Risk analysis of pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Arch Surg.* 1998;133(10):1094-8.
19. Rutz DR, Squires MH, Maithel SK, Sarmiento JM, Etra JW, Perez SD, Knechtle W, Cardona K, Russell MC, Staley CA 3rd, Sweeney JF, Kooby DA. Cost comparison analysis of open versus laparoscopic distal pancreatectomy. *HPB (Oxford).* 2014;16(10):907-14 .

20. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, Tomazic A, Bruns CJ, Busch OR, Farkas S, Belyaev O, Neoptolemos JP, Halloran C, Keck T, Niedergethmann M, Gellert K, Witzigmann H, Kollmar O, Langer P, Steger U, Neudecker J, Berrevoet F, Ganzera S, Heiss MM, Luntz SP, Bruckner T, Kieser M, Büchler MW. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet*. 2011;377(9776):1514-22.
21. Ateman JJ, Jilesen APJ, Busch ORC, Gulik TM, Gouma DJ, Dijkum EJM van. Pancreatic fistulae after pancreatic resections for neuroendocrine tumours compared with resections for other lesions. *HPB (Oxford)*. 2015;17(1):38-45.
22. Sauvanet A, Gaujoux S, Blanc B, Couvelard A, Dokmak S, Vullierme MP, Ruszniewski P, Belghiti J, Lévy P. Parenchyma-Sparing Pancreatectomy for Presumed Noninvasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg*. 2014;260(2):364-71.
23. Song KB, Kim SC, Park KM, Hwang DW, Lee JH, Lee DJ, Lee JW, Jun ES, Shin SH, Kim HE, Lee YJ. Laparoscopic central pancreatectomy for benign or low-grade malignant lesions in the pancreatic neck and proximal body. *Surg Endosc*. 2015;29(4):937-46.
24. Lermite E, Pessaux P, Brehant O, Teyssedou C, Pelletier I, Etienne S, Arnaud JP. Risk Factors of pancreatic fistula and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg*. 2007;204(4):588-96.

25. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM. Risk Prediction for development of pancreatic fistula using the isgpf classification scheme. *World J Surg.* 2008;32(3):419-28.
26. Hackert T, Hinz U, Pausch T, Fesenbeck I, Strobel O, Schneider L, Fritz S, Büchler MW. Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C. *Surgery.* 2016;159(3):872-7.
27. Maggino L, Malleo G, Bassi C, Allegrini V, McMillan MT, Borin A, Chen B, Drebin JA, Ecker BL, Fraker DL, Lee MK, Paiella S, Roses RE, Salvia R, Vollmer CM Jr. Decoding grade B pancreatic fistula: a clinical and economical analysis and subclassification proposal. *Ann Surg.* 2019;269(6):1146-53.
28. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery.* 2017;161(3):584-591.
29. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.

30. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM. A Prospectively Validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2013;216(1):1-14.
31. Chen JY, Feng J, Wang XQ, Cai SW, Dong JH, Chen YL. Risk scoring system and predictor for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(19):5926-33.
32. Liu QY, Zhang WZ, Xia HT, Leng JJ, Wan T, Liang B, Yang T, Dong JH. Analysis of risk factors for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17491-7.
33. Ellis RJ, Brock Hewitt D, Liu JB, Cohen ME, Merkow RP, Bentrem DJ, Bilimoria KY, Yang AD. Preoperative risk evaluation for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol.* 2019;119(8):1128-34.
34. Roberts KJ, Hodson J, Mehrzad H, Marudanayagam R, Sutcliffe RP, Muiesan P, Isaac J, Bramhall SR, Mirza DF. A preoperative predictive score of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2014;16(7):620-8.

35. Mungroop TH, van Rijssen LB, van Klaveren D, Smits FJ, van Woerden V, Linnemann RJ, de Pastena M, Klompmaker S, Marchegiani G, Ecker BL, van Dieren S, Bonsing B, Busch OR, van Dam RM, Erdmann J, van Eijck CH, Gerhards MF, van Goor H, van der Harst E, de Hingh IH, de Jong KP, Kazemier G, Luyer M, Shamali A, Barbaro S, Armstrong T, Takhar A, Hamady Z, Klaase J, Lips DJ, Molenaar IQ, Nieuwenhuijs VB, Rupert C, van Santvoort HC, Scheepers JJ, van der Schelling GP, Bassi C, Vollmer CM, Steyerberg EW, Abu Hilal M, Groot Koerkamp B, Besselink MG; Dutch Pancreatic Cancer Group. Alternative Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and International External Validation. *Ann Surg.* 2019;269(5):937-43.
36. Belyaev O, Munding J, Herzog T, Suelberg D, Tannapfel A, Schmidt WE, Mueller CA, Uhl W. Histomorphological features of the pancreatic remnant as independent risk factors for postoperative pancreatic fistula: a matched-pairs analysis. *Pancreatology.* 2011;11(5):516-24.
37. Wellner UF, Kayser G, Lapshyn H, Sick O, Makowiec F, Höppner J, Hopt UT, Keck T. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *HPB (Oxford).* 2010 Dec;12(10):696-702.
38. Akgul O, Merath K, Mehta R, Hyer JM, Chakedis J, Wiemann B, Johnson M, Paredes A, Dillhoff M, Cloyd J, Pawlik TM. Postoperative Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy-Stratification of Patient Risk. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(9):1817-24.

39. Deng Y, Zhao B, Yang M, Li C, Zhang L. Association between the incidence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy and the degree of pancreatic fibrosis. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(3):438-43.
40. Menahem B, Mulliri A, Bazille C, Salame E, Morello R, Alves A, Chiche L, Lubrano J. Body Surface Area: A new predictive factor of mortality and pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A cohort-study. *Int J Surg.* 2015;17:83-7.
41. Palani Velu LK, Chandrabalan VV, Jabbar S, McMillan DC, McKay CJ, Carter CR, Jamieson NB, Dickson EJ. Serum amylase on the night of surgery predicts clinically significant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2014;16(7):610-9.
42. Inchauste SM, Lanier BJ, Libutti SK, Phan GQ, Nilubol N, Steinberg SM, Kebebew E, Hughes MS. Rate of clinically significant postoperative pancreatic fistula in pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Surg.* 2012;36(7):1517-26.
43. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V, Lévy P, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2010;148(1):15-23.
44. Aghalarov I, Herzog T, Uhl W, Belyaev O. A modified single-loop reconstruction after pancreaticoduodenectomy reduces severity of postoperative pancreatic fistula in high-risk patients. *HPB (Oxford).* 2018 Jul;20(7):676-83.

45. Ke S, Ding XM, Gao J, Zhao AM, Deng GY, Ma RL, Xin ZH, Ning CM, Sun WB. A prospective, randomized trial of Roux-en-Y reconstruction with isolated pancreatic drainage versus conventional loop reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2013;153(6):743-52.
46. Teixeira UF, Rodrigues PD, Goldoni MB, Sampaio JA, Fontes PRO, Waechter FL. Early drain fluid amylase is useful to predict pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: lessons learned from a southern Brazilian Center. *Arq Gastroenterol*. 2018 Apr-Jun;55(2):160-3.
47. Callery MP, Pratt WB, Vollmer CM. Prevention and management of pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(1):163-73.
48. Senda Y, Shimizu Y, Natsume S, Ito S, Komori K, Abe T, Matsuo K, Sano T. Randomized clinical trial of duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Brit J Surg*. 2018;105(1):48-57.
49. Jang JY, Chang YR, Kim SW, Choi SH, Park SJ, Lee SE, Lim CS, Kang MJ, Lee H, Heo JS. Randomized multicentre trial comparing external and internal pancreatic stenting during pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2016;103(6):668-75.
50. Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS, Sastre B, Arnaud JP; Fédération de Recherche en Chirurgie (French). External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg*. 2011;253(5):879-85.

51. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, Davidson BS, Fenoglio CJ, Stanford P, Jinnah R, Evans DB. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg.* 1997;226(5):632-41.
52. Montorsi M, Zago M, Mosca F, Capussotti L, Zotti E, Ribotta G, Fegiz G, Fissi S, Roviario G, Peracchia A, et al. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery.* 1995;117(1):26-31.
53. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, Carlucci KE, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Kingham TP, Fong Y, Jarnagin WR. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med.* 2014;370(21):2014-22.
54. Adiamah A, Arif Z, Berti F, Singh S, Laskar N, Gomez D. The use of prophylactic somatostatin therapy following pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *World J Surg.* 2019;43(7):1788-801.
55. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng KK, Yuen WK, Yeung C, Wong J. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2007;246(3):425-33.

56. Motoi F, Egawa S, Rikiyama T, Katayose Y, Unno M. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Brit J Surg.* 2012;99(4):524-31.
57. Kawai M, Yamaue H, Jang JY, Uesaka K, Unno M, Nakamura M, Fujii T, Satoi S, Choi SH, Sho M, Fukumoto T, Kim SC, Hong TH, Izumo W, Yoon DS, Amano R, Park SJ, Choi SB, Yu HC, Kim JS, Ahn YJ, Kim H, Ashida R, Hirono S, Heo JS, Song KB, Park JS, Yamamoto M, Shimokawa T, Kim SW. Propensity score-matched analysis of internal stent vs external stent for pancreatojejunostomy during pancreaticoduodenectomy: Japanese-Korean cooperative project. *Pancreatology.* 2020 Jul;20(5):984-91.
58. Dong Z, Xu J, Wang Z, Petrov MS. Stents for the prevention of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD008914.
59. PARANOIA Study Group; Writing committee, Pande R, Halle-Smith JM, Phelan L, Thorne T, Panikkar M, Hodson J, Roberts KJ; Steering committee, Arshad A, Connor S, Conlon KC, Dickson EJ, Giovinazzo F, Harrison E, de Liguori Carino N, Hore T, Knight SR, Loveday B, Magill L, Mirza D, Pandanaboyana S, Perry RJ, Pinkney T, Siriwardena AK, Satoi S, Skipworth J, Stättner S, Sutcliffe RP, Tingstedt B. External validation of postoperative pancreatic fistula prediction scores in pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2022;24(3):287-98.

60. Yamamoto Y, Sakamoto Y, Nara S, Esaki M, Shimada K, Kosuge T. A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg.* 2011;35(12):2747-55.
61. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ.* 2015;350:g7594.
62. Machado MC, Cunha JE da, Bacchella T, Bove P. A modified technique for the reconstruction of the alimentary tract after pancreatoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1976;143(2):271-2.
63. Shrikhande SV, Kleeff J, Büchler MW, Friess H. Pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy: how we do it. *Indian J Surg.* 2007;69(6):224-9.
64. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2007;142(5):761-8.
65. Lemeshow S, Hosmer DW Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol.* 1982;115(1):92-106.

66. Kantor O, Talamonti MS, Pitt HA, Vollmer CM, Riall TS, Hall BL, Wang CH, Baker MS. Using the NSQIP Pancreatic Demonstration Project to Derive a Modified Fistula Risk Score for Preoperative Risk Stratification in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2017;224(5):816-25.
67. Rothermel LD, Lipman JM. Estimation of blood loss is inaccurate and unreliable. *Surgery*. 2016;160(4):946-53.
68. Shubert CR, Wagie AE, Farnell MB, Nagorney DM, Que FG, Reid Lombardo KM, Truty MJ, Smoot RL, Kendrick ML. Clinical risk score to predict pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: independent external validation for open and laparoscopic approaches. *J Am Coll Surg*. 2015;221(3):689-98.
69. Grendar J, Jutric Z, Leal JN, Ball CG, Bertens K, Dixon E, Hammill CW, Kastenber Z, Newell PH, Rocha F, Visser B, Wolf RF, Hansen PD. Validation of Fistula Risk Score calculator in diverse North American HPB practices. *HPB (Oxford)*. 2017;19(6):508-14.
70. Kunstman JW, Kuo E, Fonseca AL, Salem RR. Evaluation of a recently described risk classification scheme for pancreatic fistulae development after pancreaticoduodenectomy without routine post-operative drainage. *HPB (Oxford)*. 2014;16(11):987-93.

71. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM. Clinical and Economic Validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) Classification Scheme. *Ann Surg.* 2007;245(3):443-51.
72. Hank T, Sandini M, Ferrone CR, Rodrigues C, Weniger M, Qadan M, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández-Del Castillo C. Association Between Pancreatic Fistula and Long-term Survival in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Surg.* 2019;154(10):943-51.
73. Casciani F, Trudeau MT, Asbun HJ, Ball CG, Bassi C, Behrman SW, Berger AC, Bloomston MP, Callery MP, Christein JD, Falconi M, Fernandez-Del Castillo C, Dillhoff ME, Dickson EJ, Dixon E, Fisher WE, House MG, Hughes SJ, Kent TS, Malleo G, Partelli S, Salem RR, Stauffer JA, Wolfgang CL, Zureikat AH, Vollmer CM Jr; Pancreas Fistula Study Group. Surgeon experience contributes to improved outcomes in pancreatoduodenectomies at high risk for fistula development. *Surgery.* 2021;169(4):708-20.
74. Tang B, Lin Z, Ma Y, Zhang A, Liu W, Zhang J, Wang X, Tian X, Yang Y. A modified alternative fistula risk score (a-FRS) obtained from the computed tomography enhancement pattern of the pancreatic parenchyma predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2021;23(11):1759-1766.

75. Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, Vullierme MP, Dokmak S, Levy P, Couvelard A, Belghiti J, Sauvanet A. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2012;256(1):139-45.
76. Roberts KJ, Storey R, Hodson J, Smith AM, Morris-Stiff G. Preoperative prediction of pancreatic fistula: Is it possible? *Pancreatology.* 2013;13(4):423–8.
77. Dinter DJ, Aramin N, Weiss C, Singer C, Weisser G, Schoenberg SO, Post S, Niedergethmann M. Prediction of anastomotic leakage after pancreatic head resections by dynamic magnetic resonance imaging (dMRI). *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4):735-44.
78. Hashimoto Y, Sclabas GM, Takahashi N, Kiriara Y, Smyrk TC, Huebner M, Farnell MB. Dual-phase computed tomography for assessment of pancreatic fibrosis and anastomotic failure risk following pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(12):2193-204.
79. Sofue K, Ueshima E, Masuda A, Shirakawa S, Zen Y, Ueno Y, Tsujita Y, Yamaguchi T, Yabe S, Tanaka T, Inomata N, Toyama H, Fukumoto T, Kodama Y, Murakami T. Estimation of pancreatic fibrosis and prediction of postoperative pancreatic fistula using extracellular volume fraction in multiphasic contrast-enhanced CT. *Eur Radiol.* 2022;32(3):1770-80.

80. Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SH, Kim MA, Kim SW. Measurement of pancreatic fat by magnetic resonance imaging: predicting the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2010;251(5):932-6.
81. Hong W, Ha HI, Lee JW, Lee SM, Kim MJ. Measurement of Pancreatic Fat Fraction by CT Histogram analysis to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Korean J Radiol.* 2019;20(4):599-608.
82. Kim SY, Kim H, Cho JY, Lim S, Cha K, Lee KH, Kim YH, Kim JH, Yoon YS, Han HS, Kang HS. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology.* 2014;271(1):104-12.
83. You Y, Han IW, Choi DW, Heo JS, Ryu Y, Park DJ, Choi SH, Han S. Nomogram for predicting postoperative pancreatic fistula. *HPB (Oxford).* 2019;21(11):1436-45.
84. Harrell Jr. FE. Regression Modeling strategies, with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. New York: Springer; 2015. p. 389-98.
85. Huang C, Yao H, Huang Q, Lu H, Xu M, Wu J. A novel nomogram to predict the risk of anastomotic leakage in patients after oesophagectomy. *BMC Surg.* 2020;20(1):64.

86. Ecker BL, McMillan MT, Asbun HJ, Ball CG, Bassi C, Beane JD, Behrman SW, Berger AC, Dickson EJ, Bloomston M, Callery MP, Christein JD, Dixon E, Drebin JA, Castillo CF, Fisher WE, Fong ZV, Haverick E, Hollis RH, House MG, Hughes SJ, Jamieson NB, Javed AA, Kent TS, Kowalsky SJ, Kunstman JW, Malleo G, Poruk KE, Salem RR, Schmidt CR, Soares K, Stauffer JA, Valero V, Velu LKP, Watkins AA, Wolfgang CL, Zureikat AH, Vollmer CM Jr. Characterization and Optimal Management of High-risk Pancreatic Anastomoses During Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2018;267(4):608-16.
87. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodríguez JL, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez Rico MA, Brao MJ, Sánchez González JM, Garcia-Granero E; ANACO Study Group. Risk Factors for anastomotic leak after colon resection for cancer. *Ann Surg.* 2015;262(2):321-30.
88. Dixon AK. Abdominal fat assessed by computed tomography: Sex difference in distribution. *Clin Radiol.* 1983;34(2):189-91.
89. Rencuzogullari A, Benlice C, Valente M, Abbas MA, Remzi FH, Gorgun E. Predictors of anastomotic leak in elderly patients after colectomy. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(5):527-36.
90. Fujiya K, Kawamura T, Omae K, Makuuchi R, Irino T, Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Terashima M. Impact of malnutrition after gastrectomy for gastric cancer on long-term survival. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(4):974-83.

91. Kanekiyo S, Takeda S, Iida M, Nishiyama M, Kitahara M, Shindo Y, Tokumitsu Y, Tomochika S, Tsunedomi R, Suzuki N, Abe T, Yoshino S, Hazama S, Ueno T, Nagano H. Efficacy of perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy. *Nutrition*. 2019;59:96-102.
92. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(7):1193-201.
93. Pausch T, Hartwig W, Hinz U, Swolana T, Bundy BD, Hackert T, Grenacher L, Büchler MW, Werner J. Cachexia but not obesity worsens the postoperative outcome after pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer. *Surgery*. 2012;152(3):S81-8.
94. Pecorelli N, Carrara G, De Cobelli F, Cristel G, Damascelli A, Balzano G, Beretta L, Braga M. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *Brit J Surg*. 2016;103(4):434-42.
95. Hendifar AE, Petzel MQB, Zimmers TA, Denlinger CS, Matrisian LM, Picozzi VJ, Rahib L; Precision Promise Consortium. Pancreas cancer-associated weight loss. *Oncologist*. 2019;24(5):691-701.
96. Perez MM, Newcomer AD, Moertel CG, Go VLW, Dimagno EP. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. *Cancer*. 1983;52(2):346-52.

-
97. Matsumoto J, Traverso LW. Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(9):1225-9.
 98. Sikkens ECM, Cahen DL, Wit J de, Looman CWN, Eijck C van, Bruno MJ. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(5):e43-6.
 99. Yuasa Y, Murakami Y, Nakamura H, Uemura K, Ohge H, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Hiyama E, Sueda T. Histological loss of pancreatic exocrine cells correlates with pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Pancreas.* 2012;41(6):928-33.
 100. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1364-70.
 101. Löhr J -M., Panic N, Vujasinovic M, Verbeke CS. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. *J Intern Med.* 2018;283(5):446-60.
 102. Ball CG, Pitt HA, Kilbane ME, Dixon E, Sutherland FR, Lillemoe KD. Peri-operative blood transfusion and operative time are quality indicators for pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2010;12(7):465-71.

-
103. Kanda M, Fujii T, Suenaga M, Takami H, Hattori M, Inokawa Y, Yamada S, Nakayama G, Sugimoto H, Koike M, Nomoto S, Kodera Y. Estimated pancreatic parenchymal remnant volume accurately predicts clinically relevant pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Surgery*. 2014;156(3):601-10.
104. Sah RP, Sharma A, Nagpal S, Patlolla SH, Sharma A, Kandlakunta H, Anani V, Angom RS, Kamboj AK, Ahmed N, Mohapatra S, Vivekanandhan S, Philbrick KA, Weston A, Takahashi N, Kirkland J, Javeed N, Matveyenko A, Levy MJ, Mukhopadhyay D, Chari ST. Phases of metabolic and soft tissue changes in months preceding a diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1742-52.
105. Ke Z, Cui J, Hu N, Yang Z, Chen H, Hu J, Wang C, Wu H, Nie X, Xiong J. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12151.
106. Xia X, Huang C, Cen G, Qiu Z-J. Preoperative diabetes as a protective factor for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Hepatob Pancreat Dis*. 2015;14(2):132-8.
107. Iida H, Tani M, Maehira H, Mori H, Kitamura N, Miyake T, Kaida S, Shimizu T. Postoperative Pancreatic Swelling Predicts Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy. *Am Surg*. 2019;85(4):321-6.

108. Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Talamini G, Pederzoli P. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections. *Ann Surg.* 2010;252(2):207-14.
109. Partelli S, Pecorelli N, Muffatti F, Belfiori G, Crippa S, Piazzai F, Castoldi R, Marmorale C, Balzano G, Falconi M. Early postoperative prediction of clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: usefulness of C-reactive protein. *HPB (Oxford).* 2017;19(7):580-6.
110. Mintziras I, Maurer E, Kanngiesser V, Bartsch DK. C-reactive protein and drain amylase accurately predict clinically relevant pancreatic fistula after partial pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg.* 2020;76:53-8.
111. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1315-6.
112. Witzigmann H, Diener MK, Kienkötter S, Rossion I, Bruckner T, Bärbel Werner, Pridöhl O, Radulova-Mauersberger O, Lauer H, Knebel P, Ulrich A, Strobel O, Hackert T, Büchler MW. no need for routine drainage after pancreatic head resection: the dual-center, randomized, controlled PANDRA trial (ISRCTN04937707). *Ann Surg.* 2016 Sep;264(3):528-37.